

# **Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Langzeitverlauf**

---

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr.med.)

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Robert Kischio

geboren am 05. März 1990 in Oschatz

### **Gutachter**

1. apl. Prof. Dr. Peter Oelzner, Jena
2. apl. Prof. Dr. Marcus Franz, Jena
3. Prof. Dr. Gernot Keyßer, Halle

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 03. September 2019**

## Abkürzungsverzeichnis

25(OH) Vitamin D	25-Hydroxy-Vitamin-D3
ACPA	<i>engl.</i> Anti citrullinated peptide/protein antibodies
ACR	<i>engl.</i> American College of Rheumatology
AK	Antikörper
aMI	akuter Myokardinfarkt
ANA	Antinukleäre Antikörper
APC	Antigen präsentierende Zelle
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	beziehungsweise
C3b	Komplementfaktor 3b
C5a	Komplementfaktor 5a
CCP-AK	Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid
CD	<i>engl.</i> Cluster of Differentiation
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CVD	<i>engl.</i> Cardiovascular Disease, kardiovaskuläre Erkrankung
CVR	<i>engl.</i> Cardiovascular Risk, kardiovaskuläres Risiko
DAS28	<i>engl.</i> Disease Activity Score 28
DKK-1	<i>engl.</i> Dickkopf-related Protein 1
DMARD	<i>engl.</i> Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EULAR	<i>engl.</i> European League against Rheumatism
HCQ	Hydroxychloroquin
HLA	<i>engl.</i> Human Leukocyte Antigen
HR	<i>engl.</i> Hazard Ratio
IL	Interleukin (z.B. Interleukin-6)

Ig	Immunglobulin (z.B. IgG)
JAK	Janus Kinase
KHK	Koronare Herzkrankheit
LEF	Leflunomid
M-CSF	<i>engl.</i> Macrophage colony stimulating factor
M-CSFR	<i>engl.</i> Macrophage colony stimulating factor Rezeptor
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MHC	<i>engl.</i> Major Histability Complex
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MTX	Methotrexat
N.	<i>lat.</i> Nervus
NFκB	<i>engl.</i> Nuclear Factor kappa B
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
OPG	Osteoprotegerin
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PTH-rP	<i>engl.</i> Parathyroid hormone-related protein
RA	rheumatoide Arthritis
RASF	Synovialer Fibroblast bei Patienten mit rheumatoider Arthritis
RANKL	<i>engl.</i> Receptor Activator of NFκB Ligand
RF	Rheumafaktor
SSZ	Sulfasalazin
STAT	<i>engl.</i> Signal Transducers and Activators of Transcription
syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
TCR	T-Zell Rezeptor
TIMP	<i>engl.</i> tissue inhibitors of metalloproteinases
TNFα	Tumornekrosefaktor Alpha
UKJ	Universitätsklinikum Jena

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Inhaltsverzeichnis.....	5
1 Zusammenfassung.....	7
2 Einleitung .....	9
2.1 Das Gelenk .....	9
2.2 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis .....	11
2.3 Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis.....	11
2.4 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis .....	13
2.5 Therapie der rheumatoiden Arthritis .....	15
2.6 Kardiovaskuläres Risiko bei rheumatoider Arthritis .....	18
3 Ziel der Arbeit .....	22
4 Methodik .....	23
4.1 Studiendesign.....	23
4.2 Studienprotokoll .....	23
4.3 Ethik.....	23
4.4 Statistische Verfahren.....	24
5 Ergebnisse .....	25
5.1 Patientenkollektiv .....	25
5.2 Ergebnisse der gesamten Studienpopulation .....	26
5.2.1 Einzelanalyse der untersuchten Faktoren.....	26
5.2.2 Korrelation der untersuchten Faktoren.....	34
5.2.3 Gesamtanalyse mit COX-Regression.....	36
5.3 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	37
5.3.1 Einzelanalyse der weiblichen Patienten .....	37
5.3.2 Einzelanalyse der männlichen Patienten .....	40

5.3.3	Subgruppenanalyse mit COX-Regression.....	44
5.4	Subgruppenanalyse in Abhängigkeit einer Glukokortikoidtherapie.....	45
5.4.1	Einzelanalyse der Patienten ohne Glukokortikoidtherapie .....	46
5.4.2	Einzelanalyse der Patienten mit Glukokortikoidtherapie.....	49
5.4.3	Subgruppenanalyse mit COX-Regression.....	52
5.5	Subgruppenanalyse bei Patienten mit mittlerem CRP über 15 mg/l .....	53
6	Diskussion .....	54
6.1	Gesamte Patientenpopulation .....	54
6.1.1	Einfluss demographischer Faktoren .....	54
6.1.2	Einfluss krankheitsabhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel .....	56
6.1.3	Einfluss der Therapie.....	58
6.1.4	Einfluss klassischer Risikofaktoren .....	62
6.2	Subgruppenanalyse .....	63
6.2.1	Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	63
6.2.2	Subgruppenanalyse in Abhängigkeit einer Glukokortikoidtherapie .....	67
6.3	Fehlerbetrachtung .....	70
7	Schlussfolgerung .....	71
8	Literatur-/Quellenverzeichnis.....	73
9	Anhang .....	79
9.1	Danksagung .....	84
9.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	85

# 1 Zusammenfassung

Diese Studie beschäftigt sich mit dem Risiko an einem kardiovaskulären Leiden zu erkranken, wenn die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis voraus gegangen ist. Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) wie das akute Koronarsyndrom mit akutem Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern werden durch eine gesteigerte entzündliche Aktivität beeinflusst. Da es bei der RA zu einer chronisch intermittierenden Entzündung kommt, soll diese Studie den Zusammenhang zwischen der rheumatoiden Arthritis und dem kardiovaskulären Risiko von betroffenen Patienten darstellen und einzelne Faktoren, die besonders das Entstehen einer CVD triggern herausarbeiten. Dazu wurden 551 Patienten der Universitätsklinik Jena mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis retrospektiv auf das Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war der Diagnosezeitpunkt einer kardiovaskulären Erkrankung. Beurteilt wurden mehrere demografische, serologische, diagnostische und therapeutische Parameter der Patienten. Die Studienpopulation wurde insgesamt und in einzelnen Subgruppen betrachtet, um das Risiko spezieller Patientengruppen zu analysieren. In den Subgruppen wurden insbesondere Geschlecht, Therapieansatz mit Glukokortikoiden und hohe entzündliche Aktivität mit einem CRP über 15 mg/l berücksichtigt.

Die Studie zeigt, dass Patienten mit einem CRP über 15 mg/l, trotz Glukokortikoidtherapie mit einer mittleren Dosis von über 5 mg pro Tag eine Hochrisikogruppe darstellen. Diese Patienten weisen ein zweifach höheres Risiko auf eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln als Patienten mit rheumatoider Arthritis und CRP unter 15 mg/l. Zudem zeigt sich, dass krankheitsunabhängige Faktoren wie Geschlecht und die klassischen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie, Übergewicht und Nikotinabusus stärker das Entstehen einer CVD triggern als die krankheitsabhängigen Faktoren Seropositivität, Erosivität oder DAS28 im Mittel. Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen lassen einen ähnlichen Schluss zu. Therapeutisch ist somit vor allem auf die Reduktion der entzündlichen Aktivität, klassischer Risikofaktoren, Normalgewicht und Nikotinkarenz zu achten. Des Weiteren ist vor allem bei hohem kardiovaskulären Risiko durch frühen Krankheitsbeginn, hoher entzündlicher Aktivität, männlichem Geschlecht, hochseropositiver Erkrankung, radiologisch erosiver rheumatoider Arthritis, Patienten mit hohem Glukokortikoidbedarf oder Kombinationen dieser auf eine zügige Remission der

rheumatoiden Arthritis zu achten. Die rheumatoide Arthritis sollte zudem in das kardiovaskuläre Risikoprofil mit einfließen. Bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ist neben medikamentös unterstützter Normotonie (Blutdruck unter 130/90 mmHg), Normoglykämie (HbA1C unter 6,5%) und Normolipoproteinämie (LDL unter 100 mg/dl, bei kardialen Vorerkrankungen unter 70 mg/dl) auch ein CRP unter 5 mg/l anzustreben.



## 2 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA), auch chronische Polyarthritis genannt, ist eine chronisch-entzündliche, systemische Autoimmunerkrankung. Die Hauptmanifestation dieser Erkrankung ist die symmetrische Polyarthritis der kleinen Hand- und Fußgelenke. Vorrangig sind hier die Articulationes metacarpophalangeales (MCP) et interphalangeales proximalis (PIP) zu nennen. Häufig ist ein schubweiser, progredienter Verlauf zu erkennen, der mit Gelenkdestruktionen assoziiert ist. Das Leitsymptom der RA ist eine symmetrische synoviale Schwellung dieser Gelenke, die mit Schmerzen, Überwärmung und juxtaartikulärer Muskelatrophie einhergeht. Ebenso ist eine typische Morgensteifigkeit zu beobachten, die bei Beanspruchung der Hände im Tagesverlauf wieder zurückgeht. Im Krankheitsverlauf kann sich die RA auf alle Gelenke ausbreiten und sich auch extraartikulär manifestieren (Herold 2016). Die rheumatoide Arthritis gehört ebenso wie die Spondylarthritiden, die Kollagenosen und Vaskulitiden zu den entzündlich – rheumatischen Erkrankungen.

Die systemische entzündliche Aktivität lässt sich durch ein erhöhtes CRP darstellen. Dabei ist zu bemerken, dass eine chronisch bzw. intermittierend erhöhte entzündliche Aktivität mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (Crowson et al. 2013).

### 2.1 Das Gelenk

Gelenke verbinden zwei oder mehr Knochen und ermöglichen so mit Hilfe von Muskeln Bewegung. Diarthrosen (echte Gelenke) besitzen einen flüssigkeitsgefüllten Gelenkspalt (Cavum articulare), der von einer Gelenkkapsel (Capsula articularis) umgeben ist, welche in das Periost des Knochens übergeht. Der Knochen bildet am Gelenk eine Gelenkpfanne (Fossa articularis) und einen Gelenkkopf (Caput articularis) aus. Diese sind je nach Gelenk individuell geformt und bestimmen den Freiheitsgrad und die Bewegungsachse des Gelenks (Aumüller 2007). Des Weiteren ist der Knochen mit einer dünnen 0,2 bis 6 mm Schicht aus hyalinem Knorpel überzogen. Dieser Knorpel besteht zu 60 bis 80 % aus Wasser, zu ca. 20 % aus der Knorpelmatrix und zu ca. 5 % aus Chondrozyten, die die Knorpelmatrix bilden und für deren Erhalt sorgen (Eyre 2002). Der Knorpel bildet eine reibungsarme Gelenkfläche, so dass die beiden Gelenkpartner aufeinander gleiten können ohne viel Abrieb zu erzeugen.

Knorpel hat kein Regenerationspotential, ist avaskulär, nicht innerviert und wird durch Stoffaustausch per Diffusion aus der Synovialflüssigkeit und subchondralen Gefäßen ernährt (Wong und Carter 2003). Die Knorpelmatrix besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ II, Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen. Sie ist oberflächlich tangential angeordnet und verläuft in der Tiefe des Knorpels senkrecht zum Knochen, so dass eine bogenförmige Struktur gebildet wird, welche die auf das Gelenk wirkende Kraft optimal verteilt. Degenerative Veränderungen, starke Scherkräfte und hohe mechanische Beanspruchung kann Knorpelmasse zerstören und infolge dessen arthrotische Veränderungen fördern.

Die Gelenkkapsel ist zweischichtig aufgebaut. Die äußere Kollagen I reiche Membrana fibrosa geht in das Periost über und sorgt für ausreichende Stabilisierung des Gelenks. Bei inkongruenten Gelenkflächen bilden faserknorpelige Disci und Menisci eine ausgleichende Gelenkfläche. Die innen liegende Synovialis (Membrana synovialis) ist ein wesentlicher Bestandteil bei der Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis, so dass näher auf dieses Gewebe eingegangen werden muss. Die Synovialis bildet sich aus zwei Schichten: Eine dem Cavum articulare zugewandte Intima (lining layer), bestehend aus einer bis vier Zellschichten von makrophagenartigen Typ-A Synoviozyten und fibroblastenartigen Typ-B Synoviozyten und eine an die Membrana fibrosa grenzende sublining (Smith et al. 2003). Das subintimale Gewebe ist mit Kollagenfasern und elastischen Fasern durchsetzt, reich an vaskulären und lymphatischen Strukturen und beinhaltet Adipozyten und Fibrozyten ebenso wie Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten und zahlreiche vegetative Nervenzellen.

Die Typ A-Synoviozyten der lining layer sind zur Phagozytose fähig. Die synovialen Fibroblasten vom Typ B sind vor allem für die Sekretion von Matrixproteinen, wie Hyaluronsäure, Lubricin, Fibronectin und anderen in die Synovialflüssigkeit zuständig, als auch für Enzyme, die deren Abbau fördern (z.B. Matrix-Metalloproteinasen (MMP)) oder inhibieren (z.B. tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)) (Abeles und Pillinger 2006, Mor et al. 2005). In der Synovialflüssigkeit liegt so im physiologischen Zustand ein osteoprotektives und antiinflammatorisches Milieu vor (Lefèvre 2010, Smith et al. 2003).

## **2.2 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis**

Die RA ist mit einer Prävalenz von ca. 1 % in Mitteleuropa die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung. Bei Patienten über 55 Jahren ist eine Prävalenz von bis zu 2 % erkennbar. Das Hauptmanifestationsalter der RA liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, es ist aber eine Erkrankung in jedem Lebensalter möglich. Bei einer Inzidenz von 35 bis 65 pro 100.000 erkrankten Frauen ca. dreimal häufiger als Männer, auch ist eine familiäre Häufigkeit und Assoziation mit spezifischen HLA Genotypen ersichtlich (Herold 2016).

## **2.3 Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis**

Die Pathogenese der RA ist wissenschaftlich noch nicht vollständig geklärt, es wird aber eine virale Genese diskutiert (Guilherme und Kalil 2010). Jahre vor Manifestation der Erkrankung sind zum Entstehen einer RA autoimmune Prozesse nötig, die stark mit citrullinierten Proteinen vergesellschaftet sind. Patienten mit den HLA- Genen DRB1\*0401, DRB1\*0404, DRB1\*101 und deren Kombination präsentieren auf MHC-II verstärkt diese citrullinierten Proteine und erkranken damit häufiger an einer RA als Patienten ohne diese Genvarianten. Durch mechanische, bakterielle und andere Mikrotraumen in den Synovialis versorgenden Gefäßen gelangen Autoantikörper gegen diese citrullinierten Proteine (ACPA, auch Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP-AK)) mit den physiologisch vorkommenden citrullinierten Proteinen in der Synovialflüssigkeit in Kontakt, binden die präsentierten Proteinfragmente auf MHC-II Rezeptoren und bilden Immunkomplexe. Dendritische Zellen, Makrophagen und Mastzellen in der Synovialis reagieren auf diese Immunkomplexe mit der Ausschüttung von Interleukin 1 (IL-1), Tumornekrosefaktor Alpha (TNF $\alpha$ ) und Histamin. Die proinflammatorischen Zytokine triggern eine akute inflammatorische Reaktion mit Vasodilatation, Angiogenese, erhöhter Vasopermeabilität, Leukozyteneinstrom und damit Rekrutierung von dendritischen Zellen, Makrophagen und natürlichen Killerzellen (Bodolay et al. 2002, Matsumoto et al. 1996). Immunkomplexe mit Rheumafaktoren und ACPA aktivieren dabei das Komplementsystem und das entstehende C3b und C5a führt am C3b-Rezeptor und C5a-Rezeptor auf Mastzellen zur Freisetzung von Histamin. Dieser Prozess hält die chronische Synovialitis aufrecht. Zu Beginn der Erkrankung ist somit meist nur eine diffuse erhöhte entzündliche Aktivität durch eine aggressive Synovialitis nachweisbar und damit die Kardinalzeichen einer Entzündung an den betroffenen

Gelenken. Diese sind Rötung, Schwellung, Schmerz, Überwärmung und Funktionsverlust. Durch die Proliferation der Gefäße und des Bindegewebes bildet sich ein Pannusgewebe, welches die Knorpel- und Knochendestruktion wie folgt vorantreibt (Fassbender 2002):

Rekrutierte CD4 positive native T-Zellen binden am T-Zell Rezeptor (TCR) und CD4-Rezeptor den auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) liegenden MHC-II-Komplex aus MHC-II-Rezeptor und citrulliniertem Peptid. Zur Aktivierung der CD4 positiven nativen T-Zellen ist eine Costimulation notwendig. APC präsentieren CD40 und B7 auf ihrer Oberfläche, die vom CD40L und CD28 der CD4 positiven nativen T-Zelle gebunden wird. Die nun stimulierte CD4 positive native T-Zelle exprimiert IL-2 in den Extrazellularraum und den IL-2-Rezeptor an ihrer Oberfläche. Diese Zelle aktiviert sich somit autokrin und beginnt sich zu differenzieren und proliferiert. Differenzierte T-17 Helferzellen binden B-Zellen am MHC-II und B7 Rezeptor mit dem passenden TCR und CD28 und diese beginnen sich in Plasmazellen zu differenzieren und IgG auszuschütten. Diese Immunglobuline binden citrullinierte Proteine und halten die Inflammation aufrecht. Die differenzierten T-Helferzellen schütten nun Zytokine wie Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), IL-17, TNF $\alpha$  und IL-1 aus, welche die inflammatorische Reaktion in der Synovialis weiter vorantreiben. Des Weiteren fördern die Zytokine in synovialen Fibroblasten die Ausschüttung von Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand (RANKL) und Macrophage colony stimulating factor (M-CSF). Diese binden den auf Monozyten präsentierten M-CSF-Rezeptor und RANK und fördern die Differenzierung dieser Zellen in Osteoklasten. Osteoprotegerin (OPG) kann im physiologischen Zustand RANKL binden, in dem es den RANK imitiert. Damit werden der NF $\kappa$ B Signalweg und die Differenzierung der Monozyten in Osteoklasten gehemmt, es wirkt also osteoprotektiv. Dickkopf-related Protein 1 (DKK-1), ein extrazelluläres Protein, inhibiert über den WNT-Signalweg die Differenzierung der Osteoblasten und damit auch deren Sekretion von OPG.

Im Krankheitsverlauf der RA überwiegen aber der Stimulus von RANKL und damit die Osteolyse. Dieser Vorgang erfordert räumliche Nähe zwischen den in der Synovialis und Synovialflüssigkeit befindlichen Zytokinen und der M-CSFR und RANK präsentierenden Monozyten am Knochen. Der osteolytische Prozess findet daher vorrangig paraartikulär am Übergang der Synovialis in das Periost statt und zeigt sich als Erosion und Proliferation der Synovialis in diesen Bereich, auch Pannus genannt (Garside 2014).

Durch die permanente Stimulation der synovialen Fibroblasten verändern sich diese funktionell (RASf). Aktivierte RASf schütten im Verlauf der Erkrankung vermehrt proinflammatorische Zytokine und matrixdestruierende Enzyme wie

Matrixmetalloproteinasen (MMP) oder Cathepsine aus (Muller-Ladner und Gay 2002, Muller-Ladner et al. 2005, Pap et al. 2000, Ritchlin 2000). MMP's sind eine Gruppe von zinkabhängigen Endopeptidasen und Hauptverantwortlich für die Knorpeldestruktion (Neumann et al. 2002). Weiterhin können durch proinflammatorische Zytokine stimulierte Chondrozyten proteolytische Enzyme freisetzen, die den umgebenen Knorpel destruieren (Aida et al. 2005, Borden et al. 1996). Zudem sezernieren RASF vermehrt RANKL, IL-6 und PTH-rP (Parathyroid hormone-related protein), die Osteoklasten stimulieren und die Knochendestruktion triggern.

## 2.4 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

Die Diagnosekriterien richteten sich bis 2010 nach dem American College of Rheumatology (ACR). Eine RA lag vor, wenn mindestens vier der in Tab. 1 aufgeführten Kriterien über einen Zeitraum von mindestens vier bis sechs Wochen erfüllt wurden.

**Tab. 1: S3 ACR-Kriterien zur Diagnostik einer rheumatoiden Arthritis von 1987**

Kriterium
Morgensteifigkeit in den Gelenken
Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen
Arthritis an Hand- oder Fingergelenken
Symmetrische Arthritis
Subkutane Rheumaknoten
Nachweis von Rheumafaktor im Serum
Radiologische Veränderung in den Gelenken

(M. Schneider 2011)

Seit 2010 werden die gemeinsamen Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology und der European League Against Rheumatism (EULAR) bevorzugt, da die fortgeschrittenen diagnostischen Möglichkeiten eine frühere Klassifizierung und damit einen früheren Therapiebeginn ermöglichen. Diese Klassifizierung definiert sich aus einem

Punktwert von vier Kriterien, die in Tab. 2 gezeigt sind. Ein Krankheitsbild ist als RA zu kennzeichnen, wenn ein Patient mindestens sechs Punkte erhält (Aletaha et al. 2010).

**Tab. 2: S3 ACR/EULAR Kriterien zur Diagnostik einer rheumatoiden Arthritis von 2010**

<b>Geschwollene, druckschmerzhaft Gelenke</b>	<b>Serologie</b>	<b>Akute Phase Parameter</b>	<b>Symptombdauer</b>	<b>Punkte</b>
1 großes Gelenk	RF u. CCP-AK negativ	CRP u. BSG normal	< 6 Wochen	0
2 - 10 große Gelenke	RF u./o. CCP-AK niedrig positiv	CRP u./o. BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1 - 3 kleine Gelenke	RF u./o. CCP-AK hoch positiv			2
4 - 10 kleine Gelenke				3
> 10 Gelenke, davon mindestens 1 kleines Gelenk				5

(M. Schneider 2011)

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung finden sich bei der klinischen Untersuchung typische, durch Gelenkdestruktion hervorgerufene Deformitäten. Als besonders häufig sind hier die Schwanenhals-, Knopflochdeformität, ulnare Fingerdeviation und die Z- bzw. 90/90-Deformität des Daumens zu nennen. Auch Sehnenrupturen und Subluxation sowie Luxation der Fingergrundgelenke sind möglich. Schwanenhalsdeformität bezeichnet eine Beugung im Fingergrund- und Endgelenk sowie eine Überstreckung des Mittelgelenkes. Diese Deformität entsteht durch die palmare Subluxation des Grundgelenkes und durch Synovialitis bedingte Überstreckung der Beugesehne. Knopflochdeformität ist eine Beugung des Fingermitelgelenks und Überstreckung des Fingerendgelenks aufgrund der Laxizität der befallenen Gelenkkapsel im PIP und Zerstörung des Mittelzügels der Strecksehne. Daraufhin luxiert der basale Anteil des Grundgliedes nach dorsal und verlagert die Seitenzüge der Strecksehne nach palmar. Die 90/90-Deformität des Daumens entspricht der Knopflochdeformität der Langfinger. Durch synoviale Schwellung im Bereich des MCP-Gelenkes und folgende Überdehnung der Kollateralbänder des Gelenkes kann sich eine Achsabweichung der Fingergrundgelenke nach ulnar ergeben (Rudigier 2015).

Extraartikular kann sich die rheumatoide Arthritis auch als Vaskulitis, Pleuritis, Perikarditis, Lungenfibrose, Skleritis oder Keratitis sicca, Lymphknotenschwellung, subkutane Rheumaknoten oder HWS-Beteiligung, vor allem die Atlas-Dens-Dislokation, manifestieren.

Laborchemisch finden sich im Frühstadium oft nur unspezifische Marker, wie erhöhtes CRP und BSG. Differentialdiagnostisch zu anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bietet es sich an Antinukleäre Antikörper (ANA) im Serum zu bestimmen. Radiologisch zeigt sich zu Beginn der Erkrankung maximal eine periartikuläre Osteoporose. Im Verlauf entwickeln sich dann Knochenerosionen und periartikuläre Zysten. Im Spätstadium reichen die Auffälligkeiten vor allem bei nicht oder unzureichend therapierten Patienten von Destruktion der Gelenke bis hin zur Subluxation und Luxation der Gelenke (Combe et al. 2007). Zur Analyse der Aktivität der RA bietet sich die Erhebung des Disease Activity Score (DAS28) in regelmäßigen Abständen an. Der DAS28 ist ein Index zur Erfassung der Krankheitsaktivität von 28 Gelenken. Es werden dabei geschwollene und druckschmerzhaft Gelenke erfasst sowie die Entzündungsparameter CRP bzw. BSG. Des Weiteren schätzt der Patient selbst seine Krankheitsaktivität mit Hilfe der visuellen Analogskala ein (Grigor et al. 2004). Es wird bis zu einem DAS28 von 2,6 Punkten von einer klinischen Remission gesprochen. Von 2,6 bis 3,2 Punkten von einer niedrigen Aktivität, von 3,2 bis 5,1 Punkten von einer moderaten Aktivität sowie bei einem höheren DAS28 von einer hohen Aktivität der Erkrankung. Weitere Scores, die laut der S1-Leitlinie zu empfehlen sind, sind der Simplified Disease Activity Index (SDAI), der Clinical Disease Activity Index (CDAI) und zur Beurteilung der physischen Leistungsfähigkeit der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) und der Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Diese Scores sollten in regelmäßigen Abständen zu Kontrolluntersuchungen erhoben werden.

## **2.5 Therapie der rheumatoiden Arthritis**

Die Therapie wird von der Aktivität der entzündlichen Erkrankung, vom Erkrankungsstadium und durch Komorbiditäten bestimmt. Wesentliche Ziele der Therapie sind die Verhinderung der Gelenkdestruktion, die Suppression von Schmerz und Entzündung und der Erhalt der Lebensqualität. Angestrebt wird eine Remission oder zumindest geringe Erkrankungsaktivität. Die RA ist jedoch nicht heilbar. Pharmakotherapeutisch bietet sich eine Basisbehandlung mit lang wirksamen Antirheumatika (DMARD) in Kombination mit Glukokortikoiden an. Als Mittel der Wahl aus der Gruppe der DMARD ist hier Methotrexat (MTX) zu nennen

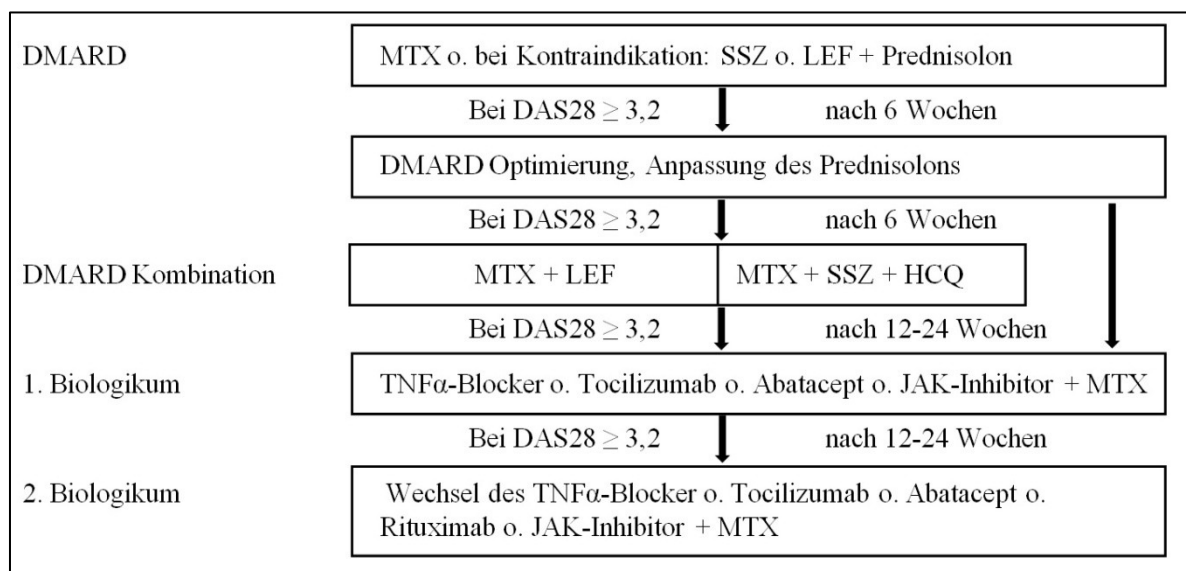
(Suarez-Almazor et al. 2000). MTX ist ein Immunsuppressivum und wirkt als Analogon der Folsäure antagonistisch reversibel an der Dihydrofolat-Reduktase (Brown et al. 2016). Es wird die Synthese von Tetrahydrofolsäure gehemmt und damit die Bildung von Purinen. Weitere Basistherapeutika der rheumatoiden Arthritis sind Azathioprin (AZA), Leflunomid (LEF), Sulfasalazin (SSZ) und Hydroxychloroquin (HCQ). Azathioprin, ein Prodrug, wird in der Leber zu 6-Mercaptopurin biotransformiert. 6-Mercaptopurin wirkt als Antimetabolit zu Adenin und Hypoxanthin und damit hemmend auf die Purinbiosynthese (Crilly et al. 1994). Leflunomid ist ein Isoxazol-Derivat. Durch Spaltung des Isoxazolrings kann Leflunomid die Dihydroorotat-Dehydrogenase reversibel blockieren und damit die Pyrimidinsynthese hemmen (Fox et al. 1999). Sulfasalazin hemmt vermutlich die Aktivierung von NFκB. Der genaue Wirkmechanismus ist aber noch Gegenstand der aktuellen Forschung (Smedegard und Bjork 1995, Han et al. 2014, MacMullan et al. 2016). Hydroxychloroquin und Chloroquin werden bei der RA als Monotherapeutikum seltener eingesetzt. Diese Medikamente wirken Membran-stabilisierend bei Lysosomen und lysosomalen Enzymen (Eugenia Schroeder et al. 2017). Glukokortikoide hemmen die Produktion von einigen proinflammatorischen Zytokinen durch ihre intrazellulären Rezeptoren. Damit wirken sie antientzündlich und immunsuppressiv. Intraartikulär appliziert kann eine antiphlogistische Wirkung erzielt werden.

Eskalierend kann auch auf eine Therapie mit sogenannten Biologicals zurückgegriffen werden. Hier sind vor allem Antikörper aus der Gruppe der TNF-alpha-Blocker zu nennen. Durch die Blockade von TNFα wird auch die Sekretion von IL-1 und IL-6 reduziert, die als proinflammatorische Zytokine maßgeblich am Pathomechanismus der RA beteiligt sind. Auch die Leukozytenmigration wird gehemmt, da durch die Blockade des TNFα endotheliale Adhäsionsmoleküle vermindert präsentiert werden (Krieckaert et al. 2010). Damit wirken diese schneller und stärker antientzündlich als DMARDs. Ob Biologicals schon im Frühstadium eingesetzt werden sollten, ist zurzeit noch Gegenstand der Forschung (Emery et al. 2015). Nach Remission ist hier aber auch eine Dosisreduktion und Verlängerung von Therapieintervallen möglich (Favalli et al. 2016). In der RA können Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab Anwendung finden. Bei der Therapie mit TNFα-Blockern kann es zur Reaktivierung einer Tuberkulose kommen. Weitere Biologicals, die zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden sind ein IL-1- (Anakinra) und IL-6-Rezeptor Antagonist (Tocilizumab), ein monoklonarer CD-20 Antikörper (Rituximab) und Abatacept. Abatacept inhibiert das costimulatorische Signal zwischen APC und T-Zelle und damit die Aktivierung von T-Zellen (Swierkot und Madej 2011). Intramuskuläre Applikation



von Natriumaurothiomalat, einer Goldverbindung, wirkt an endothelialen Adhäsionsmolekülen inhibitorisch, so dass die Leukozytenmigration verhindert wird. Aufgrund zahlreicher Nebenwirkung sollte aber der Einsatz von intramuskulärem Gold kritisch betrachtet werden. D-Penicillamin spaltet intramolekulare Disulfidbrücken, wie sie auch bei Rheumaknoten vorkommen. Als weitere Eskalation der Therapie sind seit Anfang 2017 die JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen worden. Es werden der JAK-STAT Signalweg und damit die Expression von proinflammatorischen Proteinen gehemmt. Weitere JAK-Inhibitoren sind in der Phase der Zulassung (Fleischmann et al. 2017, Taylor et al. 2017). Supportiv und zur Symptomverbesserung bietet sich eine Gabe von NSAR bzw. Coxiben an. Diese Medikamente hemmen spezifisch (Coxibe) oder unspezifisch (NSAR) die Cyclooxygenase und reduzieren somit die inflammatorische Reaktion (Mutschler 2013). Ein Therapiealgorithmus ist in Abb. 1 aufgeführt.

**Abb. 1: Therapie-Algorithmus für die Rheumatoide Arthritis**



(Wollenhaupt 2009, Fiehn et al. 2018)

Chirurgisch sind sowohl Eingriffe mit präventiver als auch rekonstruktiver Zielsetzung möglich. Synovektomien sind als prophylaktische Therapie zur Begrenzung der Proliferation und Knorpeldestruktion möglich, als auch bei schweren Verläufen zur Vermeidung von drohenden Sehnenrupturen bei Befall des Peritendineums notwendig. Hier kann bei starken Schmerzen im Handgelenk auch eine Resektion des N. interosseus posterior sinnvoll sein. Eine Synovitis im Bereich des Karpaltunnels kann zur Kompression des N. medianus führen

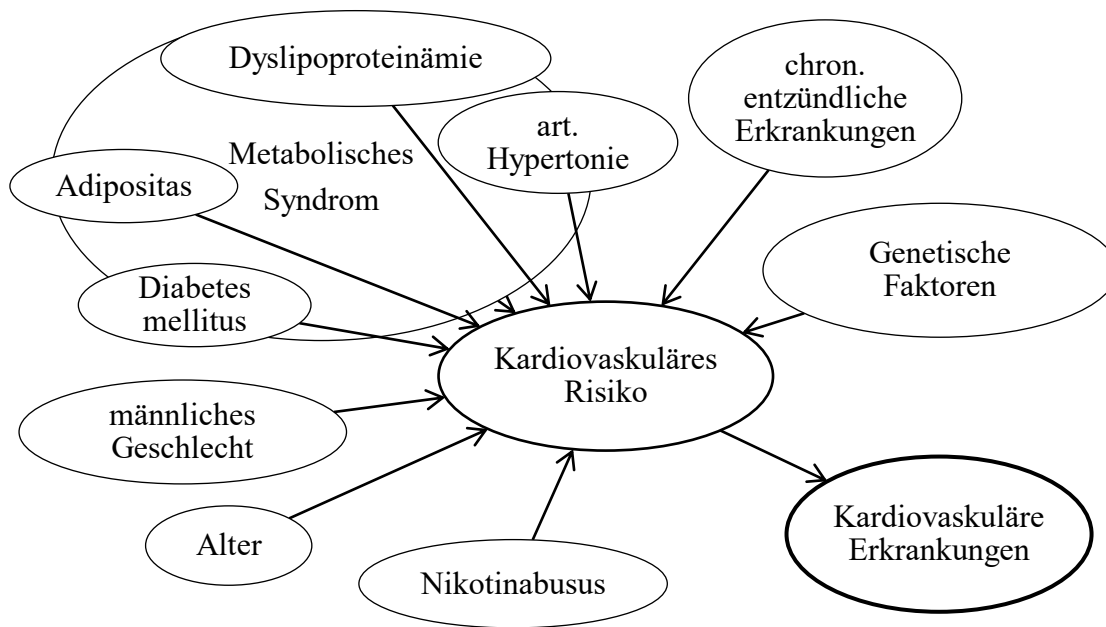
und eine Spaltung des Retinaculum flexorum mit Synovektomie der Beugesehnenscheiden zur Symptomverbesserung nach sich ziehen. Des Weiteren bietet die Handchirurgie rekonstruktiv die Versorgung von Sehnenrupturen an. Die Indikation ist wie bei akuten traumatischen Rupturen als dringlich zu erachten. Die Defekte können sowohl durch Sehnentransplantation, Sehnentransposition und seltener durch direkte Sehnennaht versorgt werden. Die Knopfloch-, Schwanenhals- und 90/90-Deformität des Daumens können durch gezielte Tenodesen wieder gerichtet werden. Die Achsabweichung der Fingergrundgelenke nach ulnar kann durch die Raffung des radialen Kollateralbandes oder durch Verstärkung der radialen Streckaponeurose behoben werden. Als letzte therapeutische Option können Arthrodesen, Arthroplastiken oder Endoprothesen Linderung der Beschwerden schaffen. Hierbei ist vor allem bei den Arthrodesen die massive Einschränkung der Beweglichkeit gegenüber dem therapeutischen Nutzen abzuwägen. Arthroplastiken oder Endoprothesen als Silikonimplantate sind eine elegante Lösung für die fortgeschrittene RA. Eine Voraussetzung für eine Implantation oder Arthroplastik sind aber intakte, stabilisierende Sehnen (Rudigier 2015).

Physiotherapeutisch kann der Arzt mit Kryotherapie und Bewegungstherapie intervenieren. Auch ergotherapeutisch kann bei schweren Verläufen positiv auf den Krankheitsverlauf eingewirkt werden. Als Verlaufsparemeter der Krankheitsaktivität bietet sich auch hier der DAS28 an.

## **2.6 Kardiovaskuläres Risiko bei rheumatoider Arthritis**

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) wie das akute Koronarsyndrom mit akutem Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern werden durch verschiedene multifaktorielle Risikofaktoren beeinflusst. Diese sind vor allem die klassischen Faktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipoproteinämie, Übergewicht und Nikotinabusus. Wobei die ersten vier genannten als metabolisches Syndrom zusammengefasst werden können. Das Thrombembolierisiko kann mittels des sogenannten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Scores eingeschätzt werden.

**Abb. 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren**



Zusätzlich zu den genannten Risikofaktoren gilt für die Entstehung einer CVD eine gesteigerte entzündliche Aktivität, wie sie bei der RA chronisch intermittierend auftritt, als Risikofaktor (Crowson et al. 2013). Eine erhöhte systemische entzündliche Aktivität verändert vor allem die Intima der arteriellen Gefäße, so dass sich im Laufe der Erkrankung Plaques und arteriosklerotische Ablagerungen bilden, die an sich ein kardiovaskuläres Risiko (CVR) darstellen und zu kardiovaskulären Ereignissen führen können. Auch durch vaskulitische Komponenten der RA steigt das Risiko einer CVD. Es ist bekannt, dass pathophysiologische Prozesse der RA zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei dieser Erkrankung beitragen (Avina-Zubieta et al. 2008, Crowson et al. 2013, Solomon et al. 2006, van den Oever et al. 2013). So wurde in Metaanalysen gezeigt, dass vor allem Patienten mit seropositiver RA ein erhöhtes Risiko für den akuten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und cerebrovaskuläre Ereignissen haben (Avina-Zubieta et al. 2012). Auch die medikamentöse Therapie bei Patienten mit RA beeinflusst das CVR. So konnte gezeigt werden, dass eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden das Risiko einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden erhöht, während Glukokortikoide keinen Einfluss auf das Risiko eines cerebrovaskulären Ereignisses haben (Avina-Zubieta et al. 2011, Avina-Zubieta et al. 2013). Die Therapie mit Coxiben wirkt der chronisch intermittierenden Entzündung entgegen, aber durch substanzspezifische Wechselwirkungen mit der Zellmembran von Gefäßen kann es das CVR ebenso negativ beeinflussen (Walter et al. 2004). Viele Studien haben so schon gezeigt, dass

zwischen dem kardiovaskulären Risiko eines Patienten und der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis ein Zusammenhang besteht. Die meisten großen Studien haben sich mit dem kardiovaskulären Risiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankung beschäftigt (Solomon et al. 2006, Mackey et al. 2015). Einige dieser großen Studien wiesen auch nur einen kurzen Untersuchungszeitraum auf und beschäftigten sich nur mit wenigen ausgewählten Faktoren und spezifischen therapeutischen Interaktionen mit kardiovaskulären Erkrankungen. Sharma (Sharma et al. 2016) untersuchte spezifisch den Zusammenhang von Hydroxychloroquin und dem CVR über einen Zeitraum von 13 Jahren (01/2001-10/2013), Zhang (Zhang et al. 2016) den Effekt von Biologicals auf CVD älterer Patienten (2006-2012), Avina-Zubieta (Avina-Zubieta et al. 2013, Avina-Zubieta et al. 2011) multizentrisch als Kohortenstudie den Effekt von Glukokortikoiden auf das Risiko eines Myokardinfarktes (1997-2006) bzw. eines cerebrovaskulären Ereignisses (1997-2001). Eine Übersicht der Studien zu diesem Thema ist in Tab. 3 dargestellt.

Die vorliegende Studie unterscheidet sich von den bisherigen Studien zur Problematik des CVR bei RA in folgenden Gesichtspunkten:

1. Die Patientenzahl ist geringer, die Nachbeobachtungsdauer ist mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 21,3 Jahren jedoch länger als in den meisten Längsschnittstudien zur bearbeiteten Problematik
2. Es handelt sich um ein Patientengut eines Universitätsklinikums gekennzeichnet durch häufig schweren Verlauf der RA, Einsatz teils multipler Basistherapeutika im Verlauf sowie vermehrten Komorbiditäten.
3. Es wurde besonderer Wert gelegt auf die Abwägung der Bedeutung RA-unabhängiger Risikofaktoren gegen erkrankungsabhängige Faktoren.
4. Es wurden Subgruppen zur Risikoevaluation spezieller Patientengruppen analysiert.
5. Es wurde eine große Anzahl an demografischen, serologischen, diagnostischen und therapeutischen Faktoren ausgewertet.

Diese Studie soll eine Übersicht geben welche krankheitsabhängigen Faktoren das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen und wie im Vergleich dazu klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren ausschlaggebend für eine CVD sind. Diese Studie beschäftigt sich des Weiteren nur mit Patienten einer universitären Versorgung, welche häufig besonders schwere Krankheitsverläufe aufweisen. Diese Studie beschäftigt sich also im Vergleich zu breit

angelegten multizentrischen Studien mit großen Fallzahlen (Avina-Zubieta et al. 2013, Avina-Zubieta et al. 2011, Mor et al. 2005, Zhang et al. 2016, Mackey et al. 2015) spezifisch mit Patienten eines schwierigeren Krankheitsverlaufs. So sind im Gegensatz zur peripheren ambulanten Versorgung viele Patienten eingeschlossen, die eine erhöhte entzündliche Aktivität, mehrere Basistherapeutika, mehrere therapieentscheidende Nebendiagnosen und/oder mehr klassische CVR aufweisen. Zusammenfassend ist zu sagen, dass diese Studie besonders durch die Erfassung einer großen Anzahl von demografischen, serologischen, diagnostischen und therapeutischen Faktoren an einem Zentrum für Rheumatologie mit einem langen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist.

**Tab. 3: Übersicht Studien**

Querschnittsstudie		Längsschnittstudie		
Studie	Patienten-Zahl	Studie	Patientenzahl	Nachbeobachtungs-Zeitraum (Mittel)
Avina-Zubieta et al. 2012	41.490	Sharma et al. 2016	1.266	13 Jahre
Solomon et al. 2006	25.385	Zhang et al. 2016	47.193	6 Jahre
		Avina-Zubieta et al. 2013	8.384	9 Jahre
		Avina-Zubieta et al. 2011	7.051	9 Jahre
		Mackey et al. 2015	160.000	10 Jahre
		Vorliegende Studie	551	21,3 Jahre

### **3 Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen der rheumatoiden Arthritis und dem kardiovaskulären Risiko von betroffenen Patienten darzustellen. Da bekannt ist, dass die RA das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöht, sollen in dieser Arbeit einzelne krankheitsabhängige und – unabhängige Faktoren in Bezug auf das CVR verglichen werden, damit die Therapie der RA individueller und risikospezifischer an einzelne Patientengruppen angepasst werden kann. Dafür wurde an einem Zentrum bei hoher Patientenzahl eine retrospektive Analyse durchgeführt, die bei einzelnen Patienten bis zu 63 Jahren reicht. Diese Studie kann also auf eine lange Krankheitsdauer zurückblicken und auch pathophysiologische Veränderungen untersuchen, die bei kurzen Beobachtungszeiträumen, wie sie in den meisten Studien zu diesem Thema vorzufinden sind, nicht aussagekräftig sind. Des Weiteren möchte diese Studie neben der Analyse der gesamten Studienpopulation die Risiken einzelner Patientengruppen näher untersuchen. Dazu werden die Patienten jeweils in Geschlecht, Therapieansatz mit Glukokortikoiden und erhöhter entzündlicher Aktivität separiert. Ein wesentliches Ziel der Studie ist es, beeinflussbare Faktoren im Hinblick auf das CVR herauszuarbeiten um eine Therapie zu optimieren und das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren.

## **4 Methodik**

### **4.1 Studiendesign**

Es wurde eine retrospektive Studie mit 551 Patienten durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen eine rheumatoide Arthritis bekannt war. Aus den ambulanten Patientenakten der Patienten, aus dem stationären Dokumentationssystem SAP und dem ambulanten Patientendokumentationssystem EMIL wurden bis April 2015 mehrere krankheitsabhängige und –unabhängige Faktoren aus dem Krankenblatt zusammengetragen, um den Einfluss der RA auf das kardiovaskuläre Risiko beurteilen zu können. Der primäre Endpunkt der Studie ist der Diagnosezeitpunkt der ersten kardiovaskulären Erkrankung eines Patienten. Berücksichtigt wurden die Diagnosen akuter Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Die Patienten wurden nach mehreren demografischen, serologischen, diagnostischen und therapeutischen Parametern beurteilt. Patienten mit einer CVD vor Diagnosezeitpunkt der RA und Patienten mit unzureichender Datenlage wurden aus der Studie ausgeschlossen, so dass 420 Patienten zur statistischen Analyse verwendet wurden.

### **4.2 Studienprotokoll**

Den Patienten wurde eine Fallzahl von eins bis 551 zugeordnet und es wurden 113 demografische, serologische, diagnostische und therapeutische Parameter untersucht, die in Tab. 39 (Anhang) aufgeführt sind.

### **4.3 Ethik**

Die ethischen Aspekte, vor allem der Schutz der Patientendaten und die ärztliche Schweigepflicht wurden stets gewahrt. Die Patientendaten wurden bereits bei Datenerhebung pseudonymisiert. Eine Anzeige zur Durchführung von Forschung mit vorliegendem Datenmaterial wurde von der Ethik- Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena geprüft und bewilligt. Es bestehen keine ethischen oder berufsrechtlichen Bedenken.

#### 4.4 Statistische Verfahren

Zur Datenerhebung sind die Patientendaten in Excel erfasst und zur statistischen Auswertung in SPSS übertragen worden. Die numerischen Daten wurden mithilfe von Chi-Square und Kaplan-Meier-Kurven ausgewertet. Metrische Daten wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz überprüft. Eine Korrelation der verschiedenen Faktoren untereinander wurde bei metrischen Faktoren mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson und bei nominalen Faktoren mittels Phi und Cramer V betrachtet.

Eine anschließende COX-Regression mit den besonders klinisch relevanten Parametern Geschlecht, Seropositivität, Erosivität, Krankheitsjahre, Alter bei Erstdiagnose, kumulative Risikofaktoren, CRP über 15 mg/l mit Prednisolontherapie über 5 mg/d und DAS28 im Mittel wurde mit einer Signifikanzgrenze  $p < 0,05$  ausgewertet. Diese Parameter wurden nach den Ergebnissen der Analyse der Einzelfaktoren und der Relevanz für eine Optimierung der Therapie ausgewählt.

Nach der Analyse der gesamten Patientendaten wurden Subgruppen nach Geschlecht, Glukokortikoidtherapie und entzündlicher Aktivität gebildet. Ziel dieser Subgruppen ist es krankheitsabhängige Risikofaktoren speziell geschlechtsspezifisch, getrennt vom Einfluss von Glukokortikoiden bzw. bei erhöhter entzündlicher Aktivität besser beurteilen zu können. Diese wurden ebenso mithilfe von Chi-Square, Kaplan-Meier-Kurven, Mann-Whitney-U-Test und COX-Regression mit einer Signifikanzgrenze  $p < 0,05$  ausgewertet.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

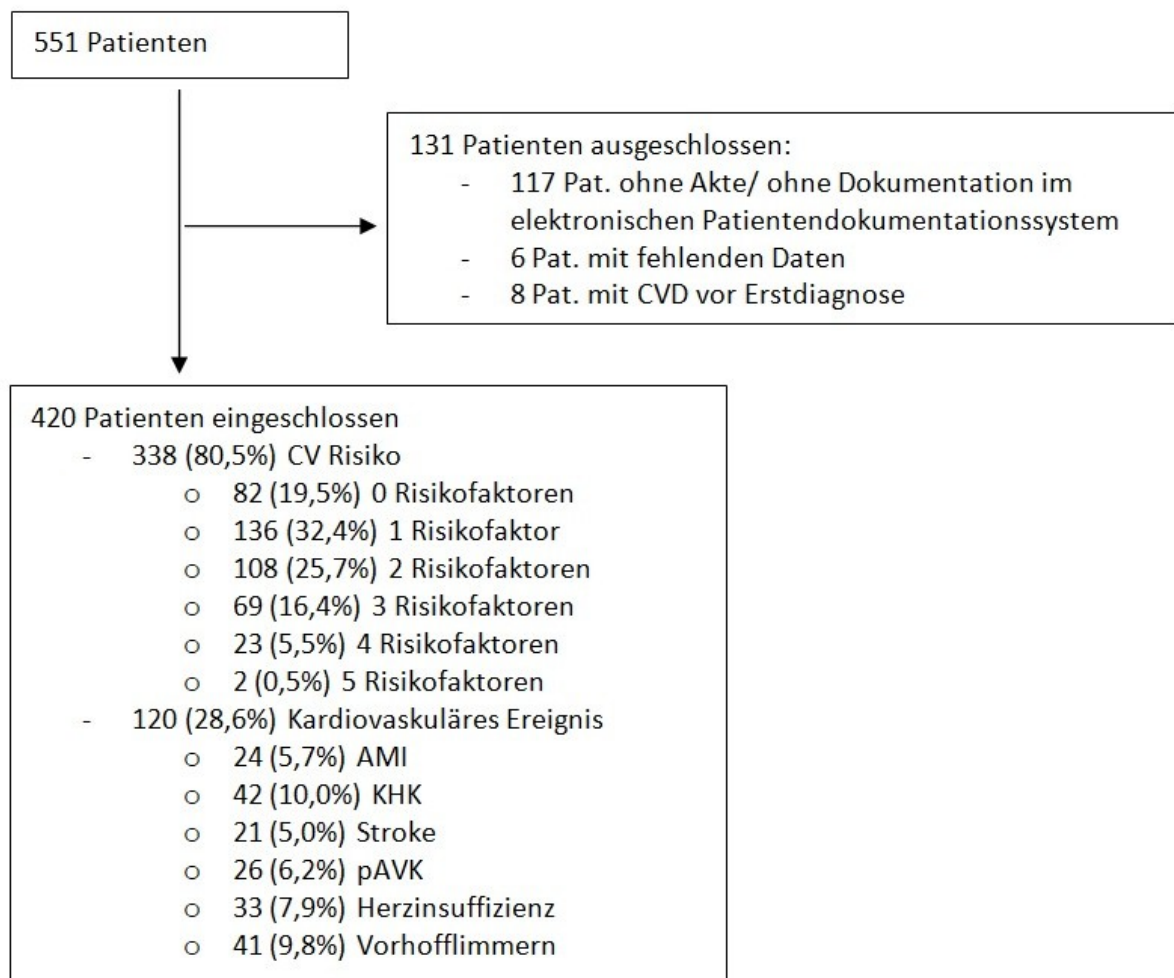
In der Zeit von Oktober 2014 bis April 2015 wurden Daten von 551 Patienten mit der Diagnose einer rheumatoiden Arthritis ausgewertet.

Aufgrund fehlender Daten oder kardiovaskulärer Erkrankungen vor Erstdiagnose einer RA wurden 131 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Davon waren 117 ohne ambulante Akte oder im ambulanten elektronischen Patientendokumentationssystem EMIL nicht vertreten, 6 Patienten mit unzureichenden Daten und 8 Patienten, bei denen eine CVD schon vor Erstdiagnose der RA bekannt war. Insgesamt wurden somit die Daten von 420 der 551 Patienten ausgewertet und mit Chi-Square auf den Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Die Übersicht zum Ein- und Ausschlussverfahren ist in Abb. 3 ersichtlich.

Die eingeschlossenen Patienten waren zwischen 20 und 90 Jahren alt und zeigten eine Krankheitsdauer von einem Monat bis 63 Jahren (Mittlere Krankheitsdauer: 21,29 Jahre).

338 der 420 Patienten (80,5 %) hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas und/oder eine Nikotinanamnese. 82 (19,5 %) wiesen keine Risikofaktoren auf, 136 (32,4 %) einen Risikofaktor, 108 (25,7 %) zwei Risikofaktoren, 69 (16,4 %) drei Risikofaktoren, 23 (5,5 %) vier Risikofaktoren und zwei (0,5 %) fünf Risikofaktoren. 120 der 420 Patienten (28,6 %) erreichten mit der Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung den primären Endpunkt der Studie. Davon erlitten 24 (5,7 %) einen akuten Myokardinfarkt, 42 (10,0 %) ein anderes akutes Koronarsyndrom oder eine eindeutig nachgewiesene KHK, 21 (5,0 %) ein cerebrovaskuläres Ereignis, 26 (6,2 %) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, 33 (7,9 %) eine Herzinsuffizienz und 41 (9,8 %) ein Vorhofflimmern. Bei 50 (11,9 %) Patienten wurden im Verlauf mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen diagnostiziert, jedoch wurde der Endpunkt in der Studie bereits nach der Erstdiagnose der ersten CVD erreicht.

**Abb. 3: Übersicht Ein- und Ausschlussverfahren**



## **5.2 Ergebnisse der gesamten Studienpopulation**

### **5.2.1 Einzelanalyse der untersuchten Faktoren**

#### **5.2.1.1 Einfluss demographischer Faktoren**

Männer entwickelten mit 38,4 % signifikant mehr CVD als Frauen (26,0 %,  $p=0,000$ ). Patienten mit einer CVD erhielten die Erstdiagnose einer RA mit 50,68 Jahren im Mittel 7,48 Lebensjahre später als Patienten ohne CVD ( $p=0,000$ ). Die Krankheitsdauer der rheumatoiden Arthritis zeigt keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD. (Tab. 4, Tab. 5).

**Tab. 4: Übersicht nominale demografische Faktoren**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Geschlecht		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,034	0,000
	Weiblich	334	87 (26,0%)	247 (74,0%)		
	Männlich	86	33 (38,4%)	53 (61,6%)		

**Tab. 5: Übersicht metrischer demografischer Faktoren**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	420	50,68	43,20	0,000
Krankheitsdauer (Jahre)	420	22,89	20,65	0,337

### 5.2.1.2 Einfluss RA-abhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel

Zu den krankheitsabhängigen Faktoren einer rheumatoiden Arthritis zählen die Erosivität der Erkrankung, Seropositivität von Rheumafaktor oder ACPA, Rheumafaktor separat und ACPA separat, nachweisbarer antinukleärer Antikörper im Serum, mittleres 25(OH)Vitamin D im Serum im Verlauf der Erkrankung, mittlerer CRP Spiegel im Serum im Verlauf der Erkrankung und dabei auch der Faktor erhöhte entzündliche Aktivität bei einem mittleren CRP über 15 mg/l und mittlerer DAS28 im Verlauf der Erkrankung. Der Cut-off des CRP Wertes wurde evidenzbasiert nach einer nicht dargestellten Analyse ausgewählt.

Patienten mit nachweisbarem Rheumafaktor im Serum erkrankten mit 32,3 % signifikant häufiger an einer kardiovaskulären Erkrankung als die Rheumafaktor negative Patientengruppe (21,8 %;  $p=0,031$ , Tab. 6). Einen signifikanten Zusammenhang mit CVD zeigte auch der mittlere CRP Spiegel im Serum ( $p=0,000$ ). Das CRP der Patienten ohne CVD lag im Mittel bei 15,98 mg/l, das CRP der Patienten mit CVD bei 20,94 mg/l. Patienten mit einer erhöhten entzündlichen Aktivität, definiert als ein mittleres CRP über 15 mg/l, entwickelten mit 47,1 % deutlich häufiger eine CVD als Patienten mit einem CRP unter 15 mg/l (21,2 %;  $p=0,000$ ). Ein hoher DAS28 erhöht das Risiko eine CVD zu entwickeln signifikant ( $p=0,000$ ). Der Mittelwert des DAS28 bei Patienten mit einer CVD lag um 0,39

Punkte höher als bei Patienten ohne CVD. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne CVD ergaben sich im Hinblick auf Erosivität, ACPA, ANA und mittleres 25(OH)Vitamin D (Tab. 7).

**Tab. 6: Übersicht nominaler RA-abhängiger Faktoren**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Seropositiv		415	118 (28,4%)	297 (71,6%)	0,389	0,619
	Nein	98	24 (24,5%)	74 (75,5%)		
	Ja	317	94 (29,7%)	223 (70,3%)		
Rheumafaktor		413	118 (28,6%)	295 (71,4%)	0,031	0,211
	Negativ	147	32 (21,8%)	115 (78,2%)		
	Positiv	266	86 (32,3%)	180 (67,7%)		
ACPA		392	109 (27,8%)	283 (72,2%)	0,407	0,760
	Negativ	133	33 (24,8%)	100 (75,2%)		
	Positiv	259	76 (29,3%)	183 (70,7%)		
ANA		327	96 (29,4%)	231 (70,6%)	0,991	0,920
	Negativ	240	71 (29,6%)	169 (70,4%)		
	Positiv	87	25 (28,7%)	62 (71,3%)		
Erosivität		419	120 (28,6%)	299 (71,4%)	0,650	0,296
	Nein	113	30 (26,5%)	83 (73,5%)		
	Ja	306	90 (29,4%)	216 (70,6%)		

**Tab. 7: Übersicht metrischer RA-abhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
25(OH)Vitamin D (ng/ml)	249	45,82	41,2	0,296
Mittleres CRP (mg/l)	420	20,94	15,98	0,000
Mittlerer DAS28	308	4,28	3,89	0,002

### 5.2.1.3 Einfluss der Therapie

Um den Einfluss der Therapie auf das Entstehen einer CVD zu analysieren, wurden die Basistherapeutika Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin und Hydroxychloroquin betrachtet sowie TNF $\alpha$ -Blocker als Therapeutika der second line. Auch der Einfluss von NSAR sowie Coxiben und die Therapie mit Glukokortikoiden wurden analysiert. Patienten mit einer zeitweiligen Therapie mit Azathioprin zeigten mit 39,6 % signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten ohne diese Therapie (24,8 %;  $p=0,005$ ). Von großem Interesse der Studie war die Analyse der Therapie mit TNF $\alpha$ -Blockern. Mit 23,0 % trat bei Patienten mit TNF $\alpha$ -Blockern eine CVD signifikant später auf, als bei Patienten ohne diese Behandlung (31,0 %; Log Rank:  $p=0,012$ ; Tab. 8). Keine signifikanten Einfluss auf eine CVD ergaben sich im Hinblick auf die Basistherapeutika Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (Tab. 8).

Als Nächstes wurde die symptomatische Therapie mit NSAR und COX-2-Inhibitoren betrachtet. Bei 23,3 % des Patientenkollektivs mit NSAR oder Coxiben in der Anamnese wurde eine CVD diagnostiziert und damit signifikant weniger als bei Patienten ohne diese Behandlung (28,5 %;  $p=0,001$ ; Tab. 9).

Bei 31,6 % der Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie wurde im Krankheitsverlauf eine CVD diagnostiziert und damit signifikant mehr als in der Vergleichsgruppe ohne Glukokortikoidtherapie (16,0 %;  $p=0,019$ ). Die Auswertung der mittleren täglichen Dosis und kumulativen Dosis der Glukokortikoide zeigten keinen signifikanten Unterschied zum Auftreten von CVD's (Tab. 11). Patienten mit einem mittleren CRP von über 15mg/l und Prednisolondosen von über 5 mg/d entwickelten mit 43,0 % deutlich mehr kardiovaskuläre Erkrankungen als das Patientenkollektivs, die kein CRP im Mittel über 15 mg/l oder Prednisolondosen von über 5mg/d aufwiesen (22,3 %;  $p=0,000$ ; Tab. 10).

**Tab. 8: Übersicht Basistherapeutika**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
MTX		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,126	0,341
	Nein	55	20 (36,4%)	35 (63,6%)		
	Ja	365	100 (27,4%)	265 (72,6%)		
LEF		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,066	0,399
	Nein	248	62 (25,0%)	186 (75,0%)		
	Ja	172	58 (33,7%)	114 (66,3%)		
SSZ		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	1,000	0,491
	Nein	291	83 (28,5%)	208 (71,5%)		
	Ja	129	37 (28,7%)	92 (71,3%)		
AZA		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,005	0,092
	Nein	314	78 (24,8%)	236 (75,2%)		
	Ja	106	42 (39,6%)	64 (60,4%)		
HCQ		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,924	0,562
	Nein	332	94 (28,3%)	238 (71,7%)		
	Ja	88	26 (29,5%)	62 (70,5%)		
TNF $\alpha$ -Blocker		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,126	0,012
	Nein	294	91 (31,0%)	203 (69,0%)		
	Ja	126	29 (23,0%)	97 (77,0%)		

**Tab. 9: Übersicht weiterer medikamentöser Therapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
NSAR/Coxibe		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,001	0,007
	Nein	148	57 (38,5%)	91 (61,5%)		
	Ja	272	63 (23,2%)	209 (76,8%)		
NSAR		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,130	0,104
	Nein	240	76 (31,1%)	164 (68,3%)		
	Ja	180	44 (24,4%)	136 (75,6%)		
Coxibe		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,057	0,213
	Nein	326	101 (31,0%)	225 (69,0%)		
	Ja	94	19 (20,2%)	75 (79,8%)		
Glukokortikoide		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,008	0,019
	Nein	81	13 (16,0%)	68 (84,0%)		
	Ja	339	107 (31,6%)	232 (68,4%)		

**Tab. 10: Übersicht entzündliche Aktivität**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
CRP über 15 mg/l		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,000	0,000
	Nein	269	57 (21,2%)	212 (78,8%)		
	Ja	151	63 (47,1%)	88 (58,3%)		
CRP über 15 mg/l und Prednisolon ü. 5 mg/d		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,000	0,000
	Nein	292	65 (22,3%)	227 (77,7%)		
	Ja	128	55 (43,0%)	73 (57,0%)		

**Tab. 11: Übersicht metrischer medikamentöser Faktoren**

<b>Faktor</b>	<b>Patienten n=</b>	<b>Mittelwert mit CVD</b>	<b>Mittelwert ohne CVD</b>	<b>Mann-Whitney-U p=</b>
Glukokortikoide mittlere Dosis (mg/d)	420	5,92	6,31	0,485
Glukokortikoide kumulative Dosis (g)	420	20,59	19,86	0,206

#### **5.2.1.4 Einfluss klassischer Risikofaktoren**

Zu den klassischen Risikofaktoren zählen die arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>) und chronischer Nikotinabusus. Es soll im Folgenden das Risiko einer CVD bei Patienten mit und ohne klassische Risikofaktoren analysiert werden (Tab. 12, Tab. 13).

11,0 % der Patienten ohne klassische Risikofaktoren und 32,8 % der Patienten, die mindestens einen klassischen Risikofaktor in der Anamnese aufwiesen, entwickelten in Ihrem Krankheitsverlauf eine CVD ( $p=0,001$ ). Im Durchschnitt haben Patienten dieser Studie ohne CVD 1,35 klassische Risikofaktoren, Patienten mit CVD 2,13 klassische Risikofaktoren ( $p=0,000$ ). Eine statistisch signifikante Beziehung zu CVD zeigt auch die Zeit von Erstdiagnose der RA bis zur Erstdiagnose des ersten klassischen kardiovaskulären Risikofaktors. Bei Patienten ohne CVD lag diese bei 155,07 Monaten, bei Patienten mit CVD bei 113,28 Monaten ( $p=0,019$ ).

Im Folgenden soll näher auf die einzelnen Risikofaktoren eingegangen werden. Patienten mit einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie sind zu 35,5 % von einer CVD betroffen, Patienten ohne diesen Risikofaktor mit 15,6 % signifikant weniger ( $p=0,002$ ). Patienten mit einer Dyslipoproteinämie zeigten zu 59,1 % eine CVD im Verlauf, Patienten ohne Dyslipoproteinämie zu 22,7 % ( $p=0,000$ ). 22,6 % des Patientenkollektivs ohne Diabetes mellitus Typ II und 53,8 % des Patientenkollektivs mit Diabetes mellitus Typ II entwickelten eine CVD ( $p=0,000$ ). Keinen signifikanten Einfluss auf CVD haben die Faktoren Adipositas sowie Nikotinabusus.



**Tab. 12: Übersicht nominaler klassischer Risikofaktoren**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
CVR		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,000	0,001
	Nein	82	9 (11,0%)	73 (89,0%)		
	Ja	338	111 (32,8%)	227 (67,2%)		
Hypertonie		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,000	0,002
	Nein	147	23 (15,6%)	124 (84,4%)		
	Ja	273	97 (35,5%)	176 (64,5%)		
Dyslipoproteinämie		419	120 (28,6%)	299 (71,4%)	0,000	0,000
	Nein	353	80 (22,7%)	273 (77,3%)		
	Ja	66	39 (59,1%)	27 (40,9%)		
DM Typ II		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,000	0,000
	Nein	340	77 (22,6%)	263 (77,4%)		
	Ja	80	43 (53,8%)	37 (46,3%)		
Adipositas		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,633	0,606
	Nein	313	87 (27,8%)	226 (72,2%)		
	Ja	107	33 (30,8%)	74 (69,2%)		
Nikotinabusus		420	120 (28,6%)	300 (71,4%)	0,364	0,091
	Nein	285	77 (27,0%)	208 (73,0%)		
	Ja	135	43 (31,9%)	92 (68,1%)		

**Tab. 13: Übersicht ordinaler und metrischer klassischer Risikofaktoren**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
Risikofaktoren kumulativ	420	2,13	1,35	0,000
Zeit RA bis CVR (Monate)	293	113,28	155,07	0,019
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	408	27,71	27,07	0,292
Packyears	135	21,91	18,67	0,155

### 5.2.2 Korrelation der untersuchten Faktoren

Die Korrelation verschiedener krankheitsspezifischer metrischer Faktoren untereinander ist in Abb. 5 dargestellt. Nominale Faktoren wurden mittels Kreuztabelle und Korrelationskoeffizienten Phi und Cramer V in Abb. 4 auf Korrelation analysiert. Signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt. Eine signifikant positive Korrelation schließt auf eine positive lineare Beziehung der Variablen. Bei einem Wert von Eins ist von einem vollständigen positiven linearen Zusammenhang auszugehen. Ebenso zeigen Werte unter null eine negative lineare Beziehung und ein Wert von Minus Eins eine exakte Antikorrelation.

Eine Therapie mit Glukokortikoiden zeigt verschiedene signifikante Korrelationen mit anderen Faktoren. So lässt sich nachweisen, dass Patienten mit einem CRP über 15 mg/l auch vermehrt Glukokortikoide erhalten haben (0,24;  $p=0,000$ ). Auch metrisch zeigt sich: Je höher das mittlere CRP umso höher die mittlere Dosis an Glukokortikoiden pro Tag (0,232;  $p=0,000$ ) und die kumulative Dosis bis zum Endpunkt der Studie (0,171;  $p=0,000$ ). Des Weiteren lässt sich auch ein positiver linearer Zusammenhang von der mittleren Dosis an Glukokortikoiden pro Tag und dem DAS28 erkennen (0,57;  $p=0,000$ ). Patienten mit seropositiver RA werden häufiger mit Glukokortikoiden therapiert (0,154;  $p=0,002$ ), genauso wie Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (0,14;  $p=0,004$ ).

Männliche Patienten zeigen eine höhere entzündliche Aktivität (0,124;  $p=0,011$ ) und auch mehr klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (0,131;  $p=0,007$ ) als weibliche Patienten. Das Alter bei Erstdiagnose einer RA und die Krankheitsjahre zeigen dagegen keine Korrelation zum mittleren CRP während der Erkrankung. Jedoch lässt sich ein positiver linearer Zusammenhang des Alters bei Erstdiagnose einer RA mit einem erhöhtem DAS28 nachweisen (0,146;  $p=0,010$ ).

**Abb. 4: Korrelationstabelle nominaler Faktoren**

		Korrelationen				
		Geschlecht	Seropositiv	Therapie mit Glukokortikoiden	Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren	CRP über 15mg/l
Geschlecht	Korrelation nach Phi, Cramer-V	1	,018	,024	,131**	,124*
	Signifikanz (2-seitig)		,710	,628	,007	,011
	N	420	415	420	420	420
Seropositiv	Korrelation nach Phi, Cramer-V	,018	1	,154**	,027	,005
	Signifikanz (2-seitig)	,710		,002	,586	,919
	N	415	415	415	415	415
Therapie mit Glukokortikoiden	Korrelation nach Phi, Cramer-V	,024	,154**	1	,140**	,240**
	Signifikanz (2-seitig)	,628	,002		,004	,000
	N	420	415	420	420	420
Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren	Korrelation nach Phi, Cramer-V	,131**	,027	,140**	1	,106*
	Signifikanz (2-seitig)	,007	,586	,004		,030
	N	420	415	420	420	420
CRP über 15mg/l	Korrelation nach Phi, Cramer-V	,124*	,005	,240**	,106*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,011	,919	,000	,030	
	N	420	415	420	420	420

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**Abb. 5: Korrelationstabelle metrischer Faktoren**

		Korrelationen						
		Alter bei Erkrankungsbeginn	Krankheitsjahre	GC mittlere Dosis in mg/Tag	GC Dosis bis Endpoint	25(OH) Vitamin D <sub>3</sub> Spiegel im Mittel	CRP im Mittel	DAS28 im Mittel
Alter bei Erkrankungsbeginn	Korrelation nach Pearson	1	-,620**	,075	-,228**	-,036	,083	,146*
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,167	,000	,569	,089	,010
	N	420	420	339	420	249	420	308
Krankheitsjahre	Korrelation nach Pearson	-,620**	1	-,163**	,354**	,300**	-,081	-,099
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,003	,000	,000	,099	,082
	N	420	420	339	420	249	420	308
GC mittlere Dosis in mg/Tag	Korrelation nach Pearson	,075	-,163**	1	,288**	-,154*	,232**	,257**
	Signifikanz (2-seitig)	,167	,003		,000	,029	,000	,000
	N	339	339	339	339	203	339	245
GC Dosis bis Endpoint	Korrelation nach Pearson	-,228**	,354**	,288**	1	,070	,171**	,048
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000		,271	,000	,398
	N	420	420	339	420	249	420	308
25(OH) Vitamin D <sub>3</sub> Spiegel im Mittel	Korrelation nach Pearson	-,036	,300**	-,154*	,070	1	-,113	-,204**
	Signifikanz (2-seitig)	,569	,000	,029	,271		,074	,007
	N	249	249	203	249	249	249	175
CRP im Mittel	Korrelation nach Pearson	,083	-,081	,232**	,171**	-,113	1	,355**
	Signifikanz (2-seitig)	,089	,099	,000	,000	,074		,000
	N	420	420	339	420	249	420	308
DAS28 im Mittel	Korrelation nach Pearson	,146*	-,099	,257**	,048	-,204**	,355**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,010	,082	,000	,398	,007	,000	
	N	308	308	245	308	175	308	308

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

### 5.2.3 Gesamtanalyse mit COX-Regression

Abb. 6 zeigt eine COX-Regression, welche besonders klinisch relevante Variablen analysiert. Diese schließt das Geschlecht, Seropositivität, Erosivität, Krankheitsjahre, Alter bei Erstdiagnose, kumulative Risikofaktoren, CRP über 15 mg/l mit Prednisolontherapie über 5 mg/d und DAS28 im Mittel ein.

Signifikante Zusammenhänge mit einer CVD zeigen in der COX-Regression die Erosivität (HR: 1,99;  $p=0,033$ ), Krankheitsjahre (HR: 0,86;  $p=0,000$ ), das Alter bei Erstdiagnose (HR: 1,07;  $p=0,000$ ), die kumulativen Risikofaktoren (HR: 1,50;  $p=0,000$ ) und der kombinierte Faktor CRP über 15 mg/l mit Prednisolontherapie über 5 mg/d (HR: 2,01;  $p=0,009$ ).

Es konnte bei fehlenden Werten des DAS28 nur 308 (73,3%) Patientendaten ausgewertet werden. Eine Analyse der Einzelparameter mit diesen 308 Patienten erwies sich zur Analyse mit 420 Patienten nahezu deckungsgleich (Daten nicht gezeigt).

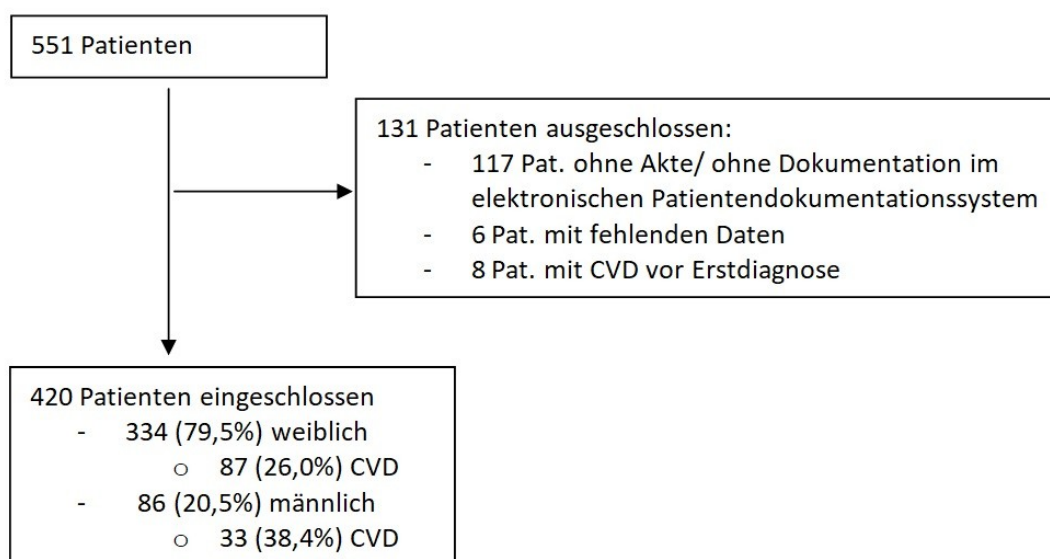
**Abb. 6: COX-Regression**

	Variablen in der Gleichung								
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)		
							Untere	Obere	
Geschlecht	,438	,280	2,444	1	,118	1,550	,895	2,684	
Seropositiv	-,019	,319	,004	1	,953	,981	,525	1,835	
Erosive RA	,686	,322	4,532	1	,033	1,986	1,056	3,734	
Krankheitsjahre	-,146	,029	25,618	1	,000	,864	,816	,914	
Alter bei Erkrankungsbeginn	,064	,014	21,081	1	,000	1,066	1,037	1,095	
Risikofaktoren kumulativ	,406	,107	14,290	1	,000	1,500	1,216	1,851	
CRP über 15mg/l, Prednisolon über 5mg/d	,698	,266	6,860	1	,009	2,009	1,192	3,388	
DAS28 im Mittel	,053	,113	,219	1	,640	1,054	,845	1,315	

### 5.3 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von 334 Frauen wurden bei 87 (26,0 %) eine CVD diagnostiziert. Von 86 Männern wurden bei 33 (38,4 %) eine CVD diagnostiziert. Die Übersicht zum Patientenkollektiv ist in Abb. 7 dargestellt.

Abb. 7: Übersicht Ein- und Ausschlussverfahren Subgruppe Geschlecht



#### 5.3.1 Einzelanalyse der weiblichen Patienten

##### 5.3.1.1 Einfluss demographischer Faktoren

Frauen mit CVD waren bei Erstdiagnose der RA mit 49,98 Jahren signifikant älter als jene ohne CVD (43,40 Jahre;  $p=0,001$ ). Die Krankheitsdauer weist keine signifikante Beziehung zum Auftreten von CVD auf (Tab. 14).

Tab. 14: Übersicht demographischer Faktoren Subgruppe weiblicher Patienten

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney- U p=
Krankheitsdauer (Jahre)	334	24,80	21,07	0,097
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	334	49,98	43,40	0,001

### 5.3.1.2 Einfluss RA-abhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel

Im Folgenden werden die RA-abhängigen Faktoren Erosivität, Rheumafaktor, ACPA, ANA, mittleres 25(OH)Vitamin D, mittleres CRP im Serum des Patienten und der mittlere DAS28 betrachtet.

Eine statistisch signifikante Beziehung zu einer CVD mit einem  $p=0,000$  zeigte sich wie in der gesamten Studienpopulation bei dem mittleren CRP Spiegel im Serum. Das mittlere CRP der Patienten ohne CVD lag bei 15,31 mg/l, das mittlere CRP der Patienten mit CVD bei 20,39 mg/l. Der Mittelwert des Verlaufsparameters DAS28 bei Patienten mit CVD stellte sich mit 4,43 auch signifikant erhöht dar. Bei Patienten ohne CVD wurde ein Mittelwert von 3,98 berechnet ( $p=0,001$ ). Ohne eine signifikante Beziehung zu einer CVD zeigten sich die Faktoren Erosivität, RF, ACPA, ANA und das mittlere 25(OH)Vitamin D (Tab. 15, Tab. 16).

**Tab. 15: Übersicht nominaler krankheitsabhängiger Faktoren Subgruppe weiblicher Patienten**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Seropositiv		329	85 (25,8%)	244 (74,2%)	0,391	0,598
	Nein	79	17 (21,5%)	62 (78,5%)		
	Ja	250	68 (27,2%)	182 (72,8%)		
Rheumafaktor		328	85 (25,9%)	243 (74,1%)	0,054	0,284
	Negativ	119	23 (19,3%)	96 (80,7%)		
	Positiv	209	62 (29,7%)	147 (70,3%)		
ACPA		308	77 (25,0%)	231 (75,0%)	0,334	0,654
	Negativ	108	23 (21,3%)	85 (78,7%)		
	Positiv	200	54 (27,0%)	146 (73,0%)		
ANA		262	70 (26,7%)	192 (73,3%)	0,427	0,199
	Negativ	191	48 (25,1%)	143 (74,9%)		
	Positiv	71	22 (31,0%)	49 (69,0%)		
Erosivität		333	87 (26,1%)	246 (73,9%)	0,359	0,527
	Nein	91	20 (22,0%)	71 (78,0%)		
	Ja	242	67 (27,7%)	175 (72,3%)		

**Tab. 16: Übersicht metrischer krankheitsabhängiger Faktoren weiblicher Patienten**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
25(OH)Vitamin D (ng/ml)	208	48,91	40,40	0,065
CRP (mg/l)	334	20,39	15,31	0,000
DAS28	245	4,43	3,98	0,001

### 5.3.1.3 Einfluss der Therapie

Um den Einfluss der Therapie auf das Entstehen einer CVD zu analysieren, wurden in der weiblichen Subgruppe die Therapie mit NSAR und/oder Coxiben und die Therapie mit Glukokortikoiden näher betrachtet. Es lässt sich kein signifikanter Einfluss dieser Faktoren feststellen (Tab. 17, Tab. 18).

**Tab. 17: Übersicht nominaler therapeutischer Faktoren weiblicher Patienten**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
NSAR/Coxibe		334	87 (26,0%)	247 (74,0%)	0,074	0,302
	Nein	114	37 (32,5%)	77 (67,5%)		
	Ja	220	50 (22,7%)	170 (77,3%)		
NSAR		334	87 (26,0%)	247 (74,0%)	0,843	0,906
	Nein	187	50 (26,7%)	137 (73,3%)		
	Ja	147	37 (25,2%)	110 (74,8%)		
Coxibe		334	87 (26,0%)	247 (74,0%)	0,071	0,250
	Nein	259	74 (28,6%)	185 (71,4%)		
	Ja	75	13 (17,3%)	62 (82,7%)		
Glukokortikoide		334	87 (26,0%)	247 (74,0%)	0,142	0,129
	Nein	66	12 (18,2%)	54 (81,8%)		
	Ja	268	75 (28,0%)	193 (72,0%)		

**Tab. 18: Übersicht metrischer therapeutischer Faktoren weiblicher Patienten**

<b>Faktor</b>	<b>Patienten n=</b>	<b>Mittelwert mit CVD</b>	<b>Mittelwert ohne CVD</b>	<b>Mann-Whitney-U p=</b>
Glukokortikoide mittlere Dosis (mg/l)	268	5,75	6,41	0,551
Glukokortikoide kumulat. Dosis (g)	334	23,29	19,92	0,088

#### **5.3.1.4 Einfluss klassischer Risikofaktoren**

Weibliche Patienten mit einem oder mehreren klassischen Risikofaktoren haben zu 30,8 % eine CVD in der Anamnese, Patienten ohne klassische Risikofaktoren mit 9,5 % signifikant weniger ( $p=0,004$ ; Tab. 19).

**Tab. 19: Übersicht klassischer Risikofaktoren Subgruppe weiblicher Patienten**

<b>Faktor</b>		<b>Patienten n=</b>	<b>Mit CVD</b>	<b>Ohne CVD</b>	<b>Chi-Square p=</b>	<b>Kaplan Meier Log Rank p=</b>
CVR		334	87 (26,0%)	247 (74,0%)	0,000	0,004
	Nein	74	7 (9,5%)	67 (90,5%)		
	Ja	260	80 (30,8%)	180 (69,2%)		

### **5.3.2 Einzelanalyse der männlichen Patienten**

#### **5.3.2.1 Einfluss demographischer Faktoren**

Patienten mit einer CVD waren mit einem Alter von 52,5 Jahren bei Erstdiagnose einer RA signifikant älter als Patienten ohne CVD (42,3 Jahre;  $p=0,001$ ). Die Krankheitsdauer zeigt bei männlichen Patienten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD (Tab. 20).



**Tab. 20: Übersicht demographischer Faktoren männlicher Patienten**

<b>Faktor</b>	<b>Patienten n=</b>	<b>Mittelwert mit CVD</b>	<b>Mittelwert ohne CVD</b>	<b>Mann-Whitney-U p=</b>
Krankheitsdauer (Jahre)	86	17,85	18,70	0,824
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	86	52,52	42,25	0,001

### **5.3.2.2 Einfluss RA-abhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel**

Bei der Analyse der RA-abhängigen Faktoren Erosivität sowie den serologischen Parametern Rheumafaktor, ACPA, ANA, mittleres 25(OH)Vitamin D, mittleres CRP und mittlerer DAS28 wurden kein signifikanten Zusammenhänge mit der Entwicklung einer CVD gefunden (Tab. 21, Tab. 22).

**Tab. 21: Übersicht krankheitsabhängiger metrischer Faktoren männlicher Patienten**

<b>Faktor</b>	<b>Patienten n=</b>	<b>Mittelwert mit CVD</b>	<b>Mittelwert ohne CVD</b>	<b>Mann-Whitney-U p=</b>
25(OH)Vitamin D (ng/ml)	41	33,44	45,72	0,174
CRP (mg/l)	86	22,37	19,10	0,053
DAS28	63	3,82	3,51	0,278

**Tab. 22: Übersicht krankheitsabhängiger nominaler Faktoren männlicher Patienten**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Seropositiv		86	33 (38,4%)	53 (61,1%)	1,000	0,880
	Nein	19	7 (36,8%)	12 (63,2%)		
	Ja	67	26 (38,8%)	41 (61,2%)		
Rheumafaktor		85	33 (38,8%)	52 (61,2%)	0,479	0,739
	Negativ	28	9 (32,1%)	19 (67,9%)		
	Positiv	57	24 (42,1%)	33 (57,9%)		
ACPA		84	32 (38,1%)	52 (61,9%)	0,811	0,595
	Negativ	25	10 (40,0%)	15 (60,0%)		
	Positiv	59	22 (37,7%)	37 (62,7%)		
ANA		65	26 (40,0%)	39 (60,0%)	0,076	0,059
	Negativ	49	23 (46,9%)	26 (53,1%)		
	Positiv	16	3 (18,8%)	13 (81,3%)		
Erosivität		86	33 (38,4%)	53 (61,6%)	0,455	0,393
	Nein	22	10 (45,5%)	12 (54,5%)		
	Ja	64	23 (35,9%)	41 (64,1%)		

### 5.3.2.3 Einfluss der Therapie

Um den Einfluss der Therapie auf das Auftreten einer CVD zu ermitteln, wurden in der männlichen Subgruppe die Therapie mit NSAR und/oder Coxiben und die Therapie mit Glukokortikoiden analysiert (Tab. 23, Tab. 24).

Patienten mit einer symptomatischen Therapie mit den Inhibitoren der Cyclooxygenase entwickelten mit 25,0 % signifikant weniger eine CVD als Patienten ohne diese Therapie (58,8 %;  $p=0,000$ ). Auch die separate Betrachtung der Patienten mit NSAR-Therapie zeigte einen signifikanten Zusammenhang der Patienten mit NSAR-Therapie (21,2 %) zu CVD im Vergleich zu therapienaiven Patienten (49,1 %;  $p=0,006$ ). Bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie wurde zu 45,1 % eine CVD diagnostiziert und damit signifikant mehr als im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie (6,7 %;  $p=0,007$ ).

**Tab. 23: Übersicht therapeutischer nominaler Faktoren männlicher Patienten**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
NSAR/Coxibe		86	33 (38,4%)	53 (61,6%)	0,003	0,000
	Nein	34	20 (58,8%)	14 (41,2%)		
	Ja	52	13 (25,0%)	39 (75,0%)		
NSAR		86	33 (38,4%)	53 (61,6%)	0,012	0,006
	Nein	53	26 (49,1%)	27 (50,9%)		
	Ja	33	7 (21,2%)	26 (78,8%)		
Coxibe		86	33 (38,4%)	53 (61,6%)	0,597	0,498
	Nein	67	27 (40,3%)	40 (59,7%)		
	Ja	19	6 (31,6%)	13 (68,4%)		
Glukokortikoide		86	33 (38,4%)	53 (61,6%)	0,007	0,064
	Nein	15	1 (6,7%)	14 (93,3%)		
	Ja	71	32 (45,1%)	53 (54,9%)		

**Tab. 24: Übersicht therapeutischer metrischer Faktoren männlicher Patienten**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
Glukokortikoide mittlere Dosis (mg/d)	71	6,33	5,79	0,792
Glukokortikoide kumulat. Dosis (g)	86	13,48	19,60	0,477

### 5.3.2.4 Einfluss klassischer Risikofaktoren

In der Analyse der Patienten mit einem oder mehreren klassischen Risikofaktoren im Vergleich zu Patienten ohne klassische Risikofaktoren zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer CVD (Tab. 25).

**Tab. 25: Übersicht klassischer Risikofaktoren männlicher Patienten**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
CVR		86	33 (38,4%)	53 (61,6%)	0,702	0,454
	Nein	8	2 (25,0%)	6 (75,0%)		
	Ja	78	31 (39,7%)	47 (60,3%)		

### 5.3.3 Subgruppenanalyse mit COX-Regression

Die COX-Regressionen zur Beurteilung von klinisch relevanten Variablen sind in Abb. 8 und Abb. 9 dargestellt. Diese schließen die Faktoren Geschlecht, Seropositivität, Erosivität, Krankheitsjahre, Alter bei Erstdiagnose, Therapie mit Glukokortikoiden, kumulative Risikofaktoren, CRP im Mittel und DAS28 im Mittel ein.

Die Faktoren mit einer signifikanten Beziehung zu einer CVD in der weiblichen Studienpopulation sind die Krankheitsjahre (HR: 0,87; p=0,000), Alter bei Erstdiagnose (HR: 1,07; p=0,000) und Risikofaktoren kumulativ (HR: 1,35; p=0,018) (Ausgewertete Patientendaten: 243).

In der männlichen Studienpopulation stellten sich die Faktoren Seropositivität (HR: 0,23; p=0,039), Krankheitsjahre (HR:0,82; p=0,004), Alter bei Erstdiagnose (HR: 1,09; p=0,009) und Risikofaktoren kumulativ (HR: 2,15; p=0,004) mit einer signifikanten Beziehung zu einer CVD dar. Ausgewertete Patientendaten: 63.

**Abb. 8: COX-Regression der weiblichen Subgruppe**

Variablen in der Gleichung								
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Seropositiv	,341	,408	,700	1	,403	1,407	,632	3,131
Erosive RA	,498	,369	1,819	1	,177	1,646	,798	3,394
Krankheitsjahre	-,136	,033	17,037	1	,000	,873	,818	,931
Alter bei Erkrankungsbeginn	,064	,016	15,947	1	,000	1,066	1,033	1,101
Therapie mit Glukokortikoiden	,336	,422	,634	1	,426	1,400	,612	3,203
Risikofaktoren kumulativ	,298	,126	5,625	1	,018	1,348	1,053	1,725
CRP im Mittel	,014	,009	2,651	1	,103	1,015	,997	1,032
DAS28 im Mittel	,120	,139	,745	1	,388	1,127	,859	1,480

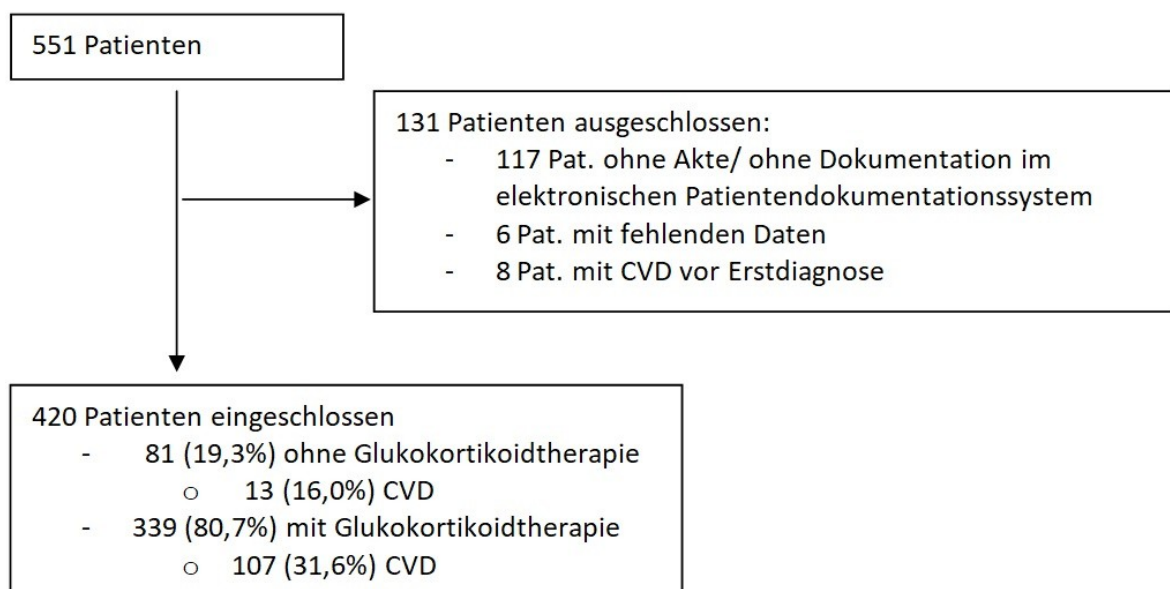
**Abb. 9: COX-Regression der männlichen Subgruppe**

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Seropositiv	-1,502	,728	4,255	1	,039	,223	,053	,928
Erosive RA	1,474	,816	3,262	1	,071	4,367	,882	21,624
Krankheitsjahre	-,200	,069	8,349	1	,004	,819	,715	,938
Alter bei Erkrankungsbeginn	,085	,032	6,908	1	,009	1,089	1,022	1,160
Therapie mit Glukokortikoiden	1,337	1,182	1,281	1	,258	3,808	,376	38,585
Risikofaktoren kumulativ	,767	,267	8,244	1	,004	2,153	1,275	3,633
CRP im Mittel	,026	,029	,816	1	,366	1,027	,970	1,087
DAS28 im Mittel	-,167	,252	,436	1	,509	,847	,516	1,388

## 5.4 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit einer Glukokortikoidtherapie

Von 81 Patienten ohne Glukokortikoidtherapie in der Anamnese wurde bei 13 (16,0 %) eine CVD diagnostiziert. Von 339 Patienten mit Glukokortikoidtherapie wurde bei 107 (31,6 %) eine CVD diagnostiziert. Die Übersicht zum Patientenkollektiv ist in Abb. 10 dargestellt.

**Abb. 10: Übersicht Ein- und Ausschlussverfahren Subgruppe Glukokortikoide**



## 5.4.1 Einzelanalyse der Patienten ohne Glukokortikoidtherapie

### 5.4.1.1 Einfluss demographischer Faktoren

Das Alter bei Erstdiagnose zeigt bei einem Mittelwert von 41,13 Jahren bei Patienten ohne CVD und 55,54 Jahren bei Patienten mit CVD einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p=0,003$ ). Geschlecht und die mittlere Krankheitsdauer zeigen keine signifikante Beziehung zum Auftreten von CVD (Tab. 26, Tab. 27).

**Tab. 26: Übersicht nominaler demographischer Faktoren Pat. ohne Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Geschlecht		81	13 (16,0%)	68 (84,0%)	0,444	0,591
	Weiblich	66	12 (18,2%)	54 (81,8%)		
	Männlich	15	1 (6,7%)	14 (93,3%)		

**Tab. 27: Übersicht metrischer demographischer Faktoren Pat. ohne Glukokortikoidtherapie**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
Krankheitsdauer (Jahre)	81	21,23	20,01	0,952
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	81	55,54	41,13	0,003

### 5.4.1.2 Einfluss RA-abhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel

Der serologische Parameter 25(OH)Vitamin D hat in der Subgruppe der Patienten ohne Glukokortikoidbehandlung eine signifikante Beziehung zum Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung. Der mittlere 25(OH)Vitamin D - Spiegel im Serum der Patienten ohne CVD beläuft sich auf 42,67 ng/l, der Spiegel der Patienten mit CVD auf 68,76 ng/l ( $p=0,023$ ). Auch ein höheres mittleres CRP im Verlauf (14,09 mg/l) zeigt ein signifikant erhöhtes Risiko für eine CVD (Vergleichsgruppe ohne CVD: CRP von 8,39 mg/l;  $p=0,003$ ). Für die krankheitsabhängigen Faktoren Erosivität, Rheumafaktor, ACPA, ANA sowie den Verlaufsparemeter DAS28 zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD (Tab. 28, Tab. 29).

**Tab. 28: Übersicht nominaler RA-abhängiger Faktoren bei Pat. ohne Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Seropositiv		78	13 (16,7%)	65 (83,3%)	1,000	0,607
	Nein	29	5 (17,2%)	24 (82,8%)		
	Ja	49	8 (16,3%)	41 (83,7%)		
Rheumafaktor		78	13 (16,7%)	65 (83,3%)	1,000	0,717
	Negativ	39	6 (15,4%)	33 (84,6%)		
	Positiv	39	7 (17,9%)	32 (82,1%)		
ACPA		72	10 (13,9%)	62 (86,1%)	0,496	0,077
	Negativ	39	4 (10,3%)	35 (89,7%)		
	Positiv	33	6 (18,2%)	27 (81,8%)		
ANA		55	8 (14,5%)	47 (85,5%)	0,664	0,759
	Negativ	41	7 (17,1%)	34 (82,9%)		
	Positiv	14	1 (7,1%)	13 (92,9%)		
Erosivität		81	13 (16,0%)	68 (84,0%)	0,762	0,598
	Nein	29	4 (13,8%)	25 (86,2%)		
	Ja	52	9 (17,3%)	43 (82,7%)		

**Tab. 29: Übersicht metrischer RA-abhängiger Faktoren Pat. ohne Glukokortikoidtherapie**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
25(OH)Vitamin D (ng/ml)	46	68,75	42,67	0,023
CRP (mg/l)	81	14,09	8,39	0,003
DAS28	63	3,59	3,65	0,877

#### 5.4.1.3 Einfluss der Therapie

Die symptomatische Therapie mit NSAR und/oder Coxiben zeigt sich in Tab. 30 ohne eine signifikante Beziehung zu kardiovaskulären Erkrankungen.

**Tab. 30: Übersicht therapeutischer Faktoren Pat. ohne Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
NSAR/Coxibe		81	13 (16,0%)	68 (84,0%)	0,503	0,558
	Nein	23	5 (21,7%)	18 (78,3%)		
	Ja	58	8 (13,8%)	50 (86,2%)		
NSAR		81	13 (16,0%)	68 (84,0%)	0,547	0,353
	Nein	41	8 (19,5%)	33 (80,5%)		
	Ja	40	5 (12,5%)	35 (87,5%)		
Coxibe		81	13 (16,0%)	68 (84,0%)	1,000	0,739
	Nein	61	10 (16,4%)	51 (83,6%)		
	Ja	20	3 (15,0%)	17 (85,0%)		

**5.4.1.4 Einfluss klassischer Risikofaktoren**

Bei der Subgruppe der Patienten ohne Glukokortikoidtherapie zeigt sich bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne CVD (Tab. 31).

**Tab. 31: Übersicht klassischer Risikofaktoren Pat. ohne Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
CVR		81	13 (16,0%)	68 (84,0%)	0,325	0,205
	Nein	25	2 (8,0%)	23 (92,0%)		
	Ja	56	11 (19,6%)	45 (80,4%)		



## 5.4.2 Einzelanalyse der Patienten mit Glukokortikoidtherapie

### 5.4.2.1 Einfluss demographischer Faktoren

Das Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss auf die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung (Tab. 32). Bei Männern wurden mit 45,1 % signifikant mehr CVD diagnostiziert als bei Frauen (28,0 %,  $p=0,000$ ). Das Alter bei Erstdiagnose zeigt in dieser Subgruppe ebenfalls mit einem Alter von 50,08 Jahren bei Patienten mit CVD im Vergleich zu Patienten ohne CVD eine signifikante Beziehung zu einer CVD (43,80 Jahren,  $p=0,000$ ). Die Krankheitsdauer zeigt keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD (Tab. 33).

**Tab. 32: Übersicht nominaler demographischer Faktoren Pat. mit Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Geschlecht		339	107 (31,6%)	232 (68,4%)	0,009	0,000
	Weiblich	268	75 (28,0%)	193 (72,0%)		
	Männlich	71	32 (45,1%)	39 (54,9%)		

**Tab. 33: Übersicht metrischer demographischer Faktoren Pat. mit Glukokortikoidtherapie**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
Krankheitsdauer (Jahre)	339	23,09	20,84	0,406
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	339	50,08	43,80	0,000

### 5.4.2.2 Einfluss RA-abhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel

Der Mittelwert des CRP im Verlauf bei Patienten mit CVD beträgt 21,77 mg/l und liegt damit signifikant höher als bei Patienten ohne CVD (18,21 mg/l;  $p=0,002$ ). Patienten mit CVD weisen einen signifikant höheren DAS28 auf (4,36; im Vergleich zu Pat. ohne CVD: 3,97;  $p=0,005$ ). Die Faktoren Erosivität, Rheumafaktor, ACPA und ANA im Serum des Patienten

sowie mittlerer 25(OH)Vitamin D zeigen zeigt keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD (Tab. 34, Tab. 35).

**Tab. 34: Übersicht nominaler RA-abhängiger Faktoren Pat. mit Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Seropositiv		337	105 (31,2%)	232 (68,8%)	0,560	0,908
	Nein	69	19 (27,5%)	50 (72,5%)		
	Ja	268	86 (32,1%)	182 (67,9%)		
Rheumafaktor		335	105 (31,3%)	230 (68,7%)	0,059	0,310
	Negativ	108	26 (24,1%)	82 (75,9%)		
	Positiv	227	79 (34,8%)	148 (65,2%)		
ACPA		320	99 (30,9%)	221 (69,1%)	1,000	0,204
	Negativ	94	29 (30,9%)	65 (69,1%)		
	Positiv	226	70 (31,0%)	156 (69,0%)		
ANA		272	88 (32,4%)	184 (67,6%)	1,000	0,979
	Negativ	199	64 (32,2%)	135 (67,8%)		
	Positiv	73	24 (32,9%)	49 (67,1%)		
Erosivität		338	107 (31,7%)	231 (68,3%)	1,000	0,072
	Nein	84	26 (31,0%)	58 (69,0%)		
	Ja	254	81 (31,9%)	173 (68,1%)		

**Tab. 35: Übersicht metrischer RA-abhängiger Faktoren Pat. mit Glukokortikoidtherapie**

Faktor	Patienten n=	Mittelwert mit CVD	Mittelwert ohne CVD	Mann-Whitney-U p=
25(OH)Vitamin D (ng/ml)	203	43,46	40,77	0,571
CRP (mg/l)	339	21,77	18,21	0,002
DAS28	245	4,36	3,97	0,005

### 5.4.2.3 Einfluss der Therapie

41,6 % des Patientenkollektivs, welche nicht mit NSAR oder Coxiben behandelt wurden und 25,7 % des Patientenkollektivs, welche mit NSAR oder Coxiben behandelt wurden, gaben im Verlauf an unter einer CVD zu leiden ( $p=0,018$ ) (Tab. 36).

**Tab. 36: Übersicht therapeutischer Faktoren Pat. mit Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
NSAR/Coxibe		339	107 (31,6%)	232 (68,4%)	0,004	0,018
	Nein	125	52 (41,6%)	73 (58,4%)		
	Ja	214	55 (25,7%)	159 (74,3%)		
NSAR		339	107 (31,6%)	232 (68,4%)	0,237	0,292
	Nein	199	68 (34,2%)	131 (65,8%)		
	Ja	140	39 (27,9%)	101 (72,1%)		
Coxibe		339	107 (31,6%)	232 (68,4%)	0,047	0,134
	Nein	265	91 (34,3%)	174 (65,7%)		
	Ja	74	16 (21,6%)	58 (78,4%)		

### 5.4.2.4 Einfluss klassischer Risikofaktoren

Patienten mit klassischen Risikofaktoren zeigen in Tab. 37 mit 35,5 % eine signifikant höhere Rate an CVD im Vergleich zu Patienten ohne CVR (12,3 %;  $p=0,012$ ).

**Tab. 37: Übersicht klassischer Risikofaktoren Pat. mit Glukokortikoidtherapie**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
CVR		339	107 (31,6%)	232 (68,4%)	0,000	0,012
	Nein	57	7 (12,3%)	50 (87,7%)		
	Ja	282	100 (35,5%)	182 (64,5%)		

### 5.4.3 Subgruppenanalyse mit COX-Regression

Die COX-Regressionen zur Beurteilung von klinisch relevanten Variablen sind in Abb. 11 und Abb. 12 dargestellt. Diese schließt die Faktoren Geschlecht, Seropositivität, Erosivität, Krankheitsjahre, Alter bei Erstdiagnose, Therapie mit Glukokortikoiden, kumulative Risikofaktoren, CRP im Mittel und DAS28 im Mittel ein.

Eine signifikante Beziehung zum Auftreten von CVD zeigt in der Subgruppe ohne Glukokortikoidtherapie der Faktor Alter bei Erkrankungsbeginn (HR: 1,23;  $p=0,043$ ). Ausgewertete Patientendaten: 61.

In der Subgruppe mit Glukokortikoidtherapie zeigen sich die Faktoren Krankheitsjahre (HR: 0,86;  $p=0,000$ ), Alter bei Erkrankungsbeginn (HR: 1,05;  $p=0,000$ ) und kumulative Risikofaktoren (HR: 1,49;  $p=0,000$ ) mit einem statistisch signifikanten Zusammenhang zu einer CVD. Ausgewertete Patientendaten: 245.

**Abb. 11: COX-Regression der Subgruppe ohne Glukokortikoidtherapie**

	Variablen in der Gleichung						95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Geschlecht	,643	1,398	,211	1	,646	1,902	,123	29,482
Seropositiv	,162	1,599	,010	1	,919	1,176	,051	27,009
Erosive RA	1,234	1,549	,635	1	,426	3,436	,165	71,522
Krankheitsjahre	-,186	,150	1,527	1	,217	,831	,619	1,115
Alter bei Erkrankungsbeginn	,206	,102	4,101	1	,043	1,228	1,007	1,499
Risikofaktoren kumulativ	1,258	,693	3,297	1	,069	3,520	,905	13,689
CRP im Mittel	,070	,045	2,466	1	,116	1,072	,983	1,170
DAS28 im Mittel	-,946	,681	1,929	1	,165	,388	,102	1,475

**Abb. 12: COX-Regression der Subgruppe mit Glukokortikoidtherapie**

	Variablen in der Gleichung						95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Geschlecht	,489	,284	2,955	1	,086	1,631	,934	2,848
Seropositiv	-,112	,359	,098	1	,755	,894	,443	1,805
Erosive RA	,619	,353	3,071	1	,080	1,857	,929	3,713
Krankheitsjahre	-,154	,031	25,142	1	,000	,858	,808	,911
Alter bei Erkrankungsbeginn	,052	,014	14,178	1	,000	1,053	1,025	1,082
Risikofaktoren kumulativ	,401	,113	12,652	1	,000	1,493	1,197	1,862
CRP im Mittel	,010	,009	1,450	1	,229	1,010	,993	1,028
DAS28 im Mittel	,124	,125	,974	1	,324	1,132	,885	1,447

## 5.5 Subgruppenanalyse bei Patienten mit mittlerem CRP über 15 mg/l

Von den 151 Patienten mit einem CRP über 15 mg/l wurden bei 63 (47,1 %) eine CVD diagnostiziert. Es wurde untersucht, ob bei diesen Patienten eine Therapie mit Glukokortikoiden die Rate an CVD verringert hat. Bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie wurde der Effekt der Therapie mit Biologika bzw. TNF-Blockern beobachtet. Die Ergebnisse dieser Subgruppe zeigen keine statistisch signifikante Beziehung zur Entwicklung einer CVD. Eine Übersicht der untersuchten Faktoren ist in Tab. 38 zusammengefasst.

**Tab. 38: Subgruppe CRP über 15 mg/l**

Faktor		Patienten n=	Mit CVD	Ohne CVD	Chi-Square p=	Kaplan Meier Log Rank p=
Glukokortikoide		151	63 (47,1%)	88 (58,3%)	0,828	0,688
	Nein	10	5 (50,0%)	5 (50,0%)		
	Ja	141	58 (41,1%)	83 (58,9%)		
Glukokortikoide und Biologika		141	58 (41,1%)	83 (58,9%)	0,771	0,184
	Nein	99	42 (42,4%)	57 (57,6%)		
	Ja	42	16 (38,1%)	26 (61,9%)		
Glukokortikoide und TNF $\alpha$ -Blocker		141	58 (41,1%)	83 (58,9%)	0,608	0,143
	Nein	105	45 (42,9%)	60 (57,1%)		
	Ja	36	13 (36,1%)	23 (63,9%)		

## **6 Diskussion**

### **6.1 Gesamte Patientenpopulation**

In der Analyse der einzelnen Faktoren haben sich in der gesamten Studienpopulation neben einer hohen entzündlichen Aktivität die krankheitsunabhängigen Faktoren wie Geschlecht und die klassischen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Dyslipoproteinämie als stärkerer Prädiktor für das Entstehen einer CVD herausgestellt als krankheitsabhängige Faktoren wie Seropositivität, Erosivität oder der DAS28 im Mittel. Auch das Alter bei Erstdiagnose und die Krankheitsdauer beeinflussen stark das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung. In Zusammenschau aller Variablen in der COX-Regression zeigen die erosive Form der Erkrankung, die Krankheitsdauer, ein hohes Alter bei Erstdiagnose, ein CRP über 15 mg/l trotz Prednisolontherapie über 5 mg/d und die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD ( $p < 0,05$ ).

Die COX-Regression in der gesamten Patientenpopulation konnte aufgrund fehlender Werte des DAS28 nur mit 308 Patienten durchgeführt werden. Eine Analyse der Einzelparameter mit diesen 308 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Analyse mit 420 Patienten, so dass im Folgenden die Einzelanalyse mit 420 Patienten diskutiert werden soll.

#### **6.1.1 Einfluss demographischer Faktoren**

Der Einfluss demografischer Faktoren auf kardiovaskuläre Krankheiten wurde schon in vielen Arbeiten diskutiert. Besonders das männliche Geschlecht ist als starker Prädiktor zu nennen (Classen/Diehl/Kochsiek 2004, Herold 2016, Norbert Suttorp 2016). Auch in dieser Studie zeigt das Geschlecht einen signifikanten Zusammenhang mit einer kardiovaskulären Erkrankung. So wurde bei 26 % der weiblichen und 38,4 % der männlichen Patienten eine CVD diagnostiziert. Auch zeigen in dieser Studie männliche Patienten ein erhöhtes CVR sowie eine höhere entzündliche Aktivität gemessen am mittleren CRP. Neue Studien haben aber gezeigt, dass Frauen vor allem postmenopausal eine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Krankheiten aufweisen (Appelman et al. 2015) und auch in dieser Studie zeigt sich in der Zusammenschau der Faktoren in der COX-Regression die Beziehung des Geschlechts zum Auftreten einer CVD als nicht mehr signifikant. Wahrscheinlich ist die

Signifikanz in der Einzelanalyse bedingt durch die höhere Zahl klassischer Risikofaktoren bei männlichen Patienten. Weibliche Patienten wiesen zu 77,84 % (260/334) klassische Risikofaktoren auf, männliche zu 90,7 % (78/86).

Das Alter bei Erstdiagnose korreliert mit dem zu erwartenden erhöhten CVR bei älteren Patienten. Im Mittel lag das Alter der Erstdiagnose einer RA bei Patienten ohne CVD bei 43,2 Jahren, bei Patienten mit CVD bei 50,68 Jahren. Auch in der COX-Regression zeigt sich: Je älter ein Patient bei Erstdiagnose der Erkrankung war, desto höher ist das Risiko im Krankheitsverlauf an einer CVD zu erkranken (HR 1,066,  $p=0,000$ ). Die Literatur stützt diese Ergebnisse: Degenerative Prozesse und auch die damit verbundenen proinflammatorischen Effekte steuern maßgeblich die Pathophysiologie bei kardiovaskulären Erkrankungen. Es ist daher von entscheidender Bedeutung frühzeitig mit einer antirheumatischen Basistherapie zu beginnen, besonders bei Patienten über 65 Jahren (Ajeganova et al. 2013, Gale et al. 2014). Ein höheres Alter bei Erstdiagnose, möglicherweise auch mehrere Monate oder Jahre der Diagnosefindung und die damit verbundene therapielose Zeit und florierende Entzündung triggern ebenfalls das Entstehen einer CVD. So zeigt sich in dieser Studie ein linearer Zusammenhang von Alter bei Erstdiagnose und erhöhtem DAS28. Ebenso zeigt die Krankheitsdauer der rheumatoiden Arthritis eine signifikante Korrelation zum Entstehen einer CVD. Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung weisen im Schnitt 22,89 Krankheitsjahre auf, Patienten ohne CVD 20,65 Krankheitsjahre. Dieses Ergebnis ist auf ein fortschreitendes Patientenalter zurückzuführen. Diese Beziehung geht d'accord mit dem Faktor Alter bei Erstdiagnose (Ajeganova et al. 2013, Gale et al. 2014). Wenn diese beiden Faktoren in der COX-Regression separiert werden, zeigt sich jedoch, dass Krankheitsjahre eine umgekehrt proportionale Beziehung zu dem Risiko haben im Verlauf an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken (HR 0,864,  $p=0,000$ ). In der direkten Korrelation der Faktoren Alter bei Erstdiagnose und Krankheitsjahre zeigt sich eine negative Beziehung. Der Grund für die umgekehrt proportionale Beziehung der Krankheitsjahre zur Inzidenz einer CVD ist, dass ältere Patienten schneller eine CVD entwickeln als jüngere Patienten (Tuomilehto 2004). Daher zeigt sich bei jüngeren Patienten eine längere Krankheitsdauer bis zum potenziellen Auftreten einer CVD.

### **6.1.2 Einfluss krankheitsabhängiger Faktoren und 25(OH)Vitamin D - Spiegel**

Ein krankheitsabhängiger Parameter der rheumatoiden Arthritis ist die Erosivität. 26,5 % der Patienten mit einer nicht erosiven RA und 29,4 % mit einer erosiven RA waren an einer CVD erkrankt ( $p=0,296$ ). In der COX-Regression zeigt sich, dass Patienten mit erosiven Erkrankungen bei einer hazard ratio (HR) von 1,986 ( $p=0,033$ ), ein fast doppelt so hohes Risiko haben im Krankheitsverlauf an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken. Radiologisch nachweisbare Erosionen und knöcherne Defekte sind auch in der Literatur ein Zeichen von längerer Krankheitsdauer, florierender, aktiver rheumatoider Arthritis und bedürfen einer sofortigen therapeutischen Intervention (M. Schneider 2011).

Diagnostische Marker im Serum haben bei der rheumatoiden Arthritis einen hohen Stellenwert. Als Erstes sind hier auch die untersuchten Faktoren Rheumafaktor und ACPA zu nennen. Die Seropositivität hat in dieser Studie keine signifikante Assoziation mit einer CVD, in den Einzelanalysen zeigte sich jedoch der Trend von erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei seropositiven Patienten. 24,5 % des seronegativen Patientenkollektivs und 29,7 % des seropositiven Patientenkollektivs erlitten eine CVD ( $p=0,619$ ). Eine Seropositivität ist prinzipiell ein Ausdruck eines schwereren Krankheitsverlaufes. Dies zeigt sich auch in der Korrelationsanalyse, da Patienten mit seropositiver RA signifikant häufiger mit Glukokortikoiden therapiert werden als seronegative Patienten (Korrelation nach Phi/Cramer V: 0,154;  $p=0,002$ ). Auch die separate Betrachtung des Rheumafaktors und ACPA im Serum zeigen eine Tendenz von erhöhten kardiovaskulären Ereignissen bei Nachweis der Faktoren im Serum. In einigen Studien wurde dieser Trend bestätigt und bei Patienten mit positiven ACPA signifikant mehr kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen (Lopez-Longo et al. 2009). So auch, dass ein erhöhtes Risiko für Patienten mit serologisch positiver RA für den akuten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und cerebrovaskuläre Ereignisse besteht (Avina-Zubieta et al. 2012). Dennoch zeigt sich in anderen Studien, dass klassische Risikofaktoren einen weitaus höheren Einfluss auf das Entstehen einer CVD haben als der Rheumafaktor oder ACPA im Serum (Mackey et al. 2015). Es ist anzunehmen, dass Patienten in dieser Studie einen schlechteren Allgemeinzustand aufweisen und so einer intensivierteren Therapie in einer universitären Einrichtung bedurften. Daher ist es möglich, dass klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren als Nebenerkrankungen einen größeren Einfluss auf das Entstehen einer CVD haben als die Seropositivität einer RA. Die Seropositivität weist so keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mehr mit dem Entstehen einer CVD auf. Dies unterstreicht vor allem auch die hohe Rate an Patienten mit CVR in dieser Studie. Ein direkter



Vergleich der Raten an kardiovaskulären Ereignissen mit denen anderer Studien ist nur eingeschränkt möglich, da kardiovaskuläre Ereignisse nicht einheitlich definiert sind und der Nachbeobachtungszeitraum große Unterschiede aufweist. In der vorliegenden Studie wurden die koronare Herzerkrankung, der akute Myokardinfarkt, der Schlaganfall, die pAVK, die Herzinsuffizienz und das Vorhofflimmern als kardiovaskuläre Erkrankungen definiert. Die Studie von Avina-Zubieta 2011 nimmt nur Bezug auf cerebrovaskuläre Ereignisse. 178 der 7051 Patienten (2,5 %) zeigten ein Ereignis (Avina-Zubieta et al. 2011). In der vorliegenden Studie liegt die Rate an Schlaganfällen bei 5 %. Die Studie von Avina-Zubieta 2013 zeigt bei 298 von 8384 RA-Patienten (3,6 %) einen Myokardinfarkt (Avina-Zubieta et al. 2013). In der vorliegenden Studie liegt die Rate an akuten Myokardinfarkten bei 5,7 %. In der Studie von Solomon 2006 zeigten sich bei 25385 Patienten in 375 Fällen ein akuter Myokardinfarkt (1,5 %) und in 363 Fällen ein Schlaganfall (1,4 %) (Solomon et al. 2006). Sharma 2016 definiert ein kardiovaskuläres Ereignis als KHK, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, plötzlicher Herztod oder pAVK mit anschließender Revaskularisation. Diese Studie beschreibt 102 kardiovaskuläre Ereignisse bei 1266 RA-Patienten (8,1 %) (Sharma et al. 2016). Die vorliegende Studie zeigt bei dieser Definition eines kardiovaskulären Ereignisses 26,9 % CVD's. Es lässt sich also trotz uneinheitlicher Definition eines kardiovaskulären Ereignisses und unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen ein höheres Aufkommen von CVD in dieser Studie feststellen. Es ist daher anzunehmen, dass die vorliegende Studie häufiger Patienten mit kompliziertem Krankheitsverlauf und vermehrten Nebendiagnosen einschließt und damit die Rate an CVD steigt.

Ein weiterer Parameter im Serum des Patienten sind antinukleäre Antikörper. In dieser Studie zeigt der Parameter keine Signifikanz. Dieser Parameter sollte daher nur zur differentialdiagnostischen Bestimmung bei Verdacht anderer rheumatischer Erkrankungen bestimmt werden, nicht zum Explorieren eines kardiovaskulären Risikos. Ebenso hat das mittlere 25(OH)Vitamin D in dieser Studie keinen Einfluss auf das Entstehen einer CVD. Dieser Wert korreliert in dieser Studie nicht direkt mit der entzündlichen Aktivität einer RA. Eine kürzlich erschienene Studie zeigt, dass der mittlere 25(OH)Vitamin D - Spiegel im Serum mit der Aktivität der RA und dem Gewicht assoziiert ist, nicht aber mit dem kardiovaskulären Risiko (Cecchetti et al. 2016). Weitere Studien weisen auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch myokardiale und endotheliale Funktionsstörungen bei 25(OH)Vitamin D Mangel hin (Herly et al. 2017, Khoja et al. 2017, Lo Gullo et al. 2018). Das CRP als Marker für die entzündliche Aktivität und speziell ein CRP über 15 mg/l zeigen

eine deutliche Assoziation mit einer CVD. Das mittlere CRP im Serum bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung liegt bei 15,98 mg/l, bei Patienten mit CVD bei 20,94 mg/l. Auch wiesen 47,1 % der Patienten mit einem dauerhaft erhöhten CRP von über 15 mg/l eine CVD im Verlauf auf, dagegen nur 21,2 % der Patienten mit einem CRP unter 15 mg/l. Dieser signifikante Zusammenhang bestätigt die pathophysiologischen Zusammenhänge einer RA bzw. der chronischen Entzündung mit kardiovaskulären Erkrankungen. Das Ziel bei Patienten mit einer RA muss es daher sein, durch antiphlogistische Therapie und Basistherapeutika die entzündliche Aktivität zu reduzieren um das Risiko an einer CVD zu erkranken zu senken. Viele Studien beschreiben einen gleichen Zusammenhang (Avina-Zubieta et al. 2008, Avina-Zubieta et al. 2012, Crowson et al. 2013, Solomon et al. 2006). Van den Oever (van den Oever et al. 2013) beschreibt vor allem die Inflammation mit endothelialer Dysfunktion und Bildung von Plaques als maßgeblich für die Entwicklung einer CVD.

Der krankheitsabhängige Parameter DAS28 dient als Verlaufsparemeter und stellt sich als signifikanter Risikofaktor für das Entstehen einer kardiovaskulären Erkrankung dar ( $p=0,002$ ). Der Mittelwert des DAS28 bei Patienten mit CVD beläuft sich auf 4,28 Punkte, bei Patienten ohne CVD auf 3,89 Punkte. Der DAS28 reflektiert so auch im Zusammenhang mit den Blutparametern CRP bzw. BSG und der Krankheitsmanifestation an den Gelenken die aktuelle Krankheitschwere und entzündliche Aktivität. Es ist anzunehmen, dass bei steigendem DAS28 im Krankheitsverlauf auch das CVR steigt und die Therapie auch vor dem Hintergrund des erhöhten CVR intensiviert werden sollte. Dies unterstreicht die Bedeutung des DAS28 als wichtigen Verlaufsparemeter auch im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko. Aktuelle Studien unterstützen diese Annahme und weisen darauf hin, dass eine niedrige Krankheitsaktivität das CVR minimiert und einen vorbeugenden Effekt gegen kardiovaskuläre Erkrankungen hat (Arts et al. 2017).

### **6.1.3 Einfluss der Therapie**

Über eine effektive Therapie der rheumatoiden Arthritis kann der behandelnde Arzt auch Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko nehmen. Der Einsatz der Basistherapeutika Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Azathioprin und Hydroxychloroquin zeigte in dieser Studie keine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer CVD. Patienten mit MTX-Therapie zeigten in 23 % eine CVD, jene ohne MTX zu 31 %. Ein protektiver Trend ist erkennbar. Bereits 2015 konnte Popkova (Popkova et al. 2015) einen protektiven Effekt von

MTX hinsichtlich der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen zeigen. Bei der Therapie mit Leflunomid zeigt sich zu 33,7 % eine CVD, ohne LEF zu 25 %. Da diese Studie aber Patientendaten einer universitären Einrichtung auswertet und vermehrt Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen und damit wechselnden Basistherapeutika einschließt, kann ein kardioprotektiver Effekt eines Patienten nicht spezifisch einem Basistherapeutikum zugeordnet werden. Es empfiehlt sich bei der Frage des Einflusses von Basistherapeutika auf das CVR auf große multizentrische Kohortenstudien zurückzugreifen (Chatterjee et al. 2013, Naranjo et al. 2008) oder Patienten mit spezifischer Therapie einzelner Basistherapeutika zu untersuchen. So wurde sowohl für Leflunomid (Murdaca et al. 2013) als auch für Hydroxychloroquin (Sharma et al. 2016) bei RA ein protektiver Effekt im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko gezeigt. Auch wurde kürzlich im Deutschen Ärzteblatt (12/2017) über diese Thematik diskutiert und eine Therapie mit Methotrexat empfohlen um dem Risiko einer CVD entgegenzuwirken (Braun et al. 2017).

Patienten mit einer TNF $\alpha$ -Blocker-Therapie hatten mit 23 % gegenüber 31 % ohne TNF $\alpha$ -Blocker in dieser Studie signifikant seltener kardiovaskuläre Ereignisse (Log Rank:  $p=0,012$ ). Eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Blockern scheint das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Da TNF $\alpha$ -Blocker auch besonders bei Patienten mit hoher Glukokortikoiddosis eingesetzt werden, auch mit dem Ziel hohe Glukokortikoiddosen zu reduzieren, wurde eine Subgruppe mit Patienten hoher entzündlicher Aktivität (CRP im Mittel über 15 mg/l) und Therapie mit Glukokortikoiden in der Anamnese gebildet. In dieser Subgruppe wurde der Effekt von Biologicals und spezifisch TNF $\alpha$ -Blockern untersucht. 36,1 % der Patienten mit einem mittleren CRP über 15 mg/l, Glukokortikoidtherapie und Therapie mit TNF $\alpha$ -Blockern erkrankten an einer CVD. Von den Patienten mit einem mittleren CRP über 15 mg/l, Glukokortikoidtherapie und ohne Therapie mit TNF $\alpha$ -Blockern erkrankten 42,9 %. Somit ist die Tendenz einer kardioprotektiven Wirkung von Biologicals und spezifisch von TNF $\alpha$ -Blockern zu erkennen. Aber da die Patientenpopulation dieser Subgruppe nur aus 141 Patienten bestand und nur 36 Patienten mit einem mittleren CRP über 15 mg/l, Glukokortikoidtherapie und Therapie mit TNF $\alpha$ -Blockern eingeschlossen wurden, stellte sich diese Population als zu gering dar um eine signifikante Beziehung mit CVD's festzustellen. In der Literatur beschäftigen sich im zunehmenden Maße große Studien mit diesem Thema und stützen den protektiven Effekt einer TNF $\alpha$ -Blocker-Therapie hinsichtlich der Entwicklung einer CVD (Pope 2016, Zhang et al. 2016). Ebenso wurde ein positiver Effekt bei Kombination von TNF $\alpha$ -Blockern und klassischen Basistherapeutika beschrieben (Avouac

und Allanore 2008, Solomon et al. 2013). Es zeigt sich, dass auch Patienten mit einer RA und klassischen Risikofaktoren wie Adipositas im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko von TNF $\alpha$ -Blockern profitieren (Toussiot 2015). In Folge dessen sollte trotz hoher Therapiekosten die Indikation einer Therapie mit Biologicals und speziell TNF $\alpha$ -Blockern bei RA-Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil frühzeitig erörtert werden. Das gilt auch für die Kombinationstherapie mit klassischen Basistherapeutika. Es empfiehlt sich weitere Studien an universitären Zentren durchzuführen, um mit einer größeren Patientenpopulation den protektiven Effekt von TNF $\alpha$ -Blockern auf das Entstehen einer CVD spezifischer zu untersuchen.

Die antiphlogistische Therapie mit Glukokortikoiden, die in dieser Studie häufig bei 80,7 % der Patienten verschrieben wurde, weist eine signifikante Beziehung zu einer CVD auf. 16 % der Patienten ohne und 31,6 % der Patienten mit Glukokortikoidtherapie entwickelten eine CVD (Log Rank:  $p=0,019$ ). Es ist anzunehmen, dass in dieser Studie Patienten mit einem Glukokortikoid behandelt wurden um eine bestehende erhöhte entzündliche Aktivität einzudämmen. So ist in der Korrelationsanalyse zu erkennen, dass Patienten mit erhöhter entzündlicher Aktivität auch signifikant häufiger Glukokortikoide erhalten haben. Auch in den metrischen Faktoren zeigt sich: Je höher das mittlere CRP umso höher die mittlere Dosis an Glukokortikoiden pro Tag und die kumulative Dosis bis zum Endpunkt der Studie. Die Wirkung einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden auf das kardiovaskuläre Risiko ist dennoch nicht zu unterschätzen, so beschreibt Avina-Zubieta (Avina-Zubieta et al. 2013) ein erhöhtes Risiko für den akuten Myokardinfarkt, da bei Langzeiteinnahme Glukokortikoide arteriosklerotische Plaques und intimale Ablagerungen destabilisieren können. In weiteren großen Studien wurde der Einfluss von Glukokortikoiden auf das kardiovaskuläre Risiko untersucht. So legen Studien (Avina-Zubieta et al. 2011) dar, dass die Verwendung von Glukokortikoiden nicht mit cerebrovaskulären Ereignissen vergesellschaftet ist. Auch wird gezeigt, dass ab einer täglichen Glukokortikoiddosis von 8 mg die Mortalität von Patienten steigt (del Rincon et al. 2014). In der Analyse der mittleren täglichen Dosis und kumulativen Dosis der Glukokortikoidtherapie konnte in dieser Studie kein signifikanter Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko beobachtet werden.

Um den Einfluss von Glukokortikoiden im Zusammenhang mit einer erhöhten entzündlichen Aktivität näher zu beurteilen, wurde das Patientenkollektiv, die ein CRP im Mittel über 15 mg/l aufwiesen und mit Prednisolondosen von über 5 mg/d therapiert wurden mit Patienten

ohne diese Konstellation verglichen. Es zeigt sich, dass Patienten mit einem mittleren CRP über 15 mg/l und mehr als 5 mg Prednisolon pro Tag eine Wahrscheinlichkeit von 43 % haben an einer CVD zu erkranken, deutlich höher als die Vergleichsgruppe mit 22,3 %. In der COX-Regression ist ersichtlich, dass Patienten mit mittleren Prednisolondosen von über 5 mg pro Tag und CRP über 15 mg/l ein doppelt so hohes Risiko haben an einer CVD zu erkranken als Patienten ohne diese Konstellation (HR 2,009;  $p=0,009$ ). Das zeigt, dass die Patienten, die trotz intensiver Glukokortikoidtherapie eine erhöhte entzündliche Aktivität aufweisen eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer CVD darstellen. Diese bedürfen einer weiter intensivierten Therapie, zum Beispiel mit TNF $\alpha$ -Blockern, anderen Biologika oder JAK-Inhibitoren. Diese Hochrisikogruppe wurde in einer Subgruppenanalyse weiter untersucht. Jedoch konnte diese Subgruppe keine Signifikanz erzielen, da sich nur zehn Patienten mit mittlerem CRP über 15 mg/l ohne Glukokortikoidtherapie fanden. Eine optimal niedrige Dosisanpassung in der Langzeittherapie ist dabei die große Herausforderung, um Langzeitschäden an Gefäßwänden zu minimieren (Avina-Zubieta et al. 2013, del Rincon et al. 2014).

Die Therapie mit NSAR und/oder Coxiben zeigt in dieser Studie wie erwartet einen signifikanten Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen. 23,3 % der Patienten mit NSAR und/oder Coxiben und 28,5 % ohne diese Behandlung entwickelten im Krankheitsverlauf eine kardiovaskuläre Erkrankung. Interessant ist, dass die Faktoren NSAR- und Coxibtherapie als separate Parameter keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf das Entstehen einer kardiovaskulären Erkrankung zeigen. Auf die Analyse in der COX-Regression wurde verzichtet, da zu beachten ist, dass der Einsatz dieser Substanzgruppen bei kardial vorbelasteten Patienten nur vorsichtig erfolgt oder kontraindiziert ist. Der Verzicht auf eine NSAR und/oder Coxib-Therapie bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung ist also Resultat einer aktiven ärztlichen Therapieentscheidung. Die Therapie mit Coxiben wirkt zwar der chronisch intermittierenden Entzündung entgegen, aber durch substanzspezifische Wechselwirkungen mit der Intima von Gefäßen kann sie das CVR steigern (Walter et al. 2004, Martin Arias et al. 2018). Über eine Therapie mit NSAR oder selektiven COX-2-Hemmern sollte individuell nach Indikation und bestehendem kardiovaskulärem Risiko entschieden werden.

#### **6.1.4 Einfluss klassischer Risikofaktoren**

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sind in dieser Studie auch bei Patienten mit RA entscheidende signifikante Prädiktoren für eine CVD. Diese Faktoren sollten so auch unbedingt in die Diskussion zur Therapieintensivierung mit eingebracht werden. In der Analyse der einzelnen Faktoren, sowie in der COX-Regression zeigte sich, dass Patienten mit klassischen Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer CVD haben. Zudem besteht ein 1,5-fach höheres Risiko für jeden weiteren klassischen Risikofaktor an einer CVD zu erkranken ( $p=0,000$ ). Bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis ist somit eine absolute Therapieoptimierung der klassischen Risikofaktoren anzustreben. Auch die separate Auswertung der einzelnen Risikofaktoren führt zu diesem Ergebnis. So haben Patienten mit einer arteriellen Hypertonie zu 35,5 % zusätzlich eine CVD im Verlauf, Patienten ohne diesen Risikofaktor nur zu 15,6 %. Patienten mit einer diagnostizierten Dyslipoproteinämie haben in 59,1 % eine CVD, während es nur 22,7 % ohne Fettstoffwechselstörung betrifft. Auch Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II zeigen mit 53,8 % ein höheres Auftreten von CVD als Patienten ohne diese Erkrankung (22,6 %). Nikotinabusus war bei 31,9 % der Patienten mit einer CVD assoziiert. Nichtraucher erkranken nur zu 27,0 %. Lediglich das Körpergewicht, gemessen am BMI und Adipositas (BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>), zeigen keine Signifikanz für das Entstehen einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Literatur unterstützt die Korrelation dieser Faktoren mit dem kardiovaskulären Risiko (Erdmann 2011), auch die einzelnen Risikofaktoren sind in der Literatur oft mit dem gleichen Ergebnis diskutiert worden (Dahlof et al. 2002, Expert Panel on Detection und Treatment of High Blood Cholesterol in 2001, Gerstein und Capes 2002, Hagg et al. 2015, Mills et al. 2014, Rapsomaniki et al. 2014, Szuszkiewicz-Garcia und Davidson 2014). Zum Abschätzen des kardiovaskulären Risikos bei mehreren klassischen Risikofaktoren bieten sich neben den aktuellen Leitlinien der betreffenden Risikofaktoren auch der SCORE für CVR an (Braun et al. 2017). Dieser schätzt durch eine Zusammenführung des Nikotinabusus, des systolischen Blutdrucks, des Geschlechts, des Alters und des Cholesterins im Serum die 10-Jahres Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen ein (Conroy et al. 2003). Als letzte therapeutische Parameter wurden die Therapien der klassischen Risikofaktoren mit Statinen bzw. ACE-Inhibitoren/AT1 Blockern analysiert. Die Tatsache, dass Patienten mit Statinen und/oder ACE-Inhibitoren/AT1 Blockern signifikant häufiger CVD aufweisen als Patienten ohne diese Therapie zeigt, dass die klassischen Risikofaktoren Hyperlipidämie und Hypertonie trotz therapeutischer Intervention ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellen.

Es ist zu überlegen, Patienten mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren schneller einer Therapie mit Biologicals zukommen zu lassen um die entzündliche Aktivität und damit einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor zu verringern. Des Weiteren sollten klassische Risikofaktoren medikamentös und diätisch so eingestellt werden, dass das CVR minimiert wird. Es sollte also auf eine Normotonie, Normoglykämie, Normolipoproteinämie und absolute Nikotinkarenz geachtet werden.

## **6.2 Subgruppenanalyse**

Um das Risiko spezifischer Patientengruppen näher zu analysieren wurden Subgruppen gebildet, die nach Geschlecht bzw. Glukokortikoidtherapie aufgeteilt wurden. Da viele Faktoren dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation nahe stehen soll nun näher auf die Unterschiede zur gesamten Studienpopulation eingegangen und spezifische relevante Faktoren beurteilt werden. Die Subgruppe mit einem CRP über 15 mg/l wurde bereits im Abschnitt 6.1.3 diskutiert.

### **6.2.1 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht**

In den Subgruppen der 334 weiblichen Patienten und 86 männlichen Patienten haben sich die krankheitsunabhängigen Faktoren, wie auch in der gesamten Studienpopulation, als stärkerer Prädiktor für das Entstehen einer CVD gezeigt als krankheitsabhängige Faktoren. Bei vielen Variablen in der Subgruppe der männlichen Patienten ist aber aufgrund der niedrigen Patientenzahlen von einer statistischen Unsicherheit auszugehen.

Der demografische Faktor Alter bei Erstdiagnose verhält sich bei Frauen und bei Männern wie in der gesamten Studienpopulation signifikant. Im Schnitt wurde die Erstdiagnose einer RA bei Frauen ohne CVD im Alter von 43,40 Jahren, bei Frauen mit CVD im Alter von 49,98 Jahren gestellt, bei Männern ohne CVD im Alter von 42,25 Jahren und mit CVD im Alter von 52,52 Jahren. In der COX-Regression ist auch in diesen Subgruppen zu sehen: Je älter eine Frau oder ein Mann bei Erstdiagnose ist, umso wahrscheinlicher ist eine CVD in den nächsten Jahren (Frauen: HR 1,07;  $p=0,000$ ; Männer: HR 1,09,  $p=0,009$ ). Die Krankheitsdauer, als verwandter Faktor zum Alter bei Erstdiagnose, zeigt ebenfalls bei Frauen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von CVD. Im Mittel waren Frauen mit kardiovaskulärer

Erkrankung 24,80 Jahre an RA erkrankt, dagegen Frauen ohne CVD 21,07 Jahre. In der COX-Regression zeigt dieser Parameter bei Frauen auch eine signifikante Beziehung zu kardiovaskulären Erkrankungen (Frauen: HR 0,87;  $p=0,000$ ). Bei Männern zeigt sich hier die COX-Regression bei einer hazard ratio von 0,82 signifikant ( $p=0,004$ ). Wie in der gesamten Studienpopulation lässt sich dies auf eine erhöhte Inzidenz von CVD bei älteren Patienten aufgrund degenerativer Prozesse zurückführen (Tuomilehto 2004).

Für die Erosivität, als Zeichen eines fortgeschrittenen entzündlichen Prozesses, konnte in den Subgruppen der Geschlechter keine signifikante Beziehung zur Entwicklung einer CVD ermittelt werden. Als ein Grund kann die geringere Patientenzahl in den Subgruppen genannt werden. Es zeigt sich aber in der Einzelanalyse der Faktoren eine nicht signifikant erhöhte Rate an CVD von seropositiven Männern (38,8 %) und Frauen (27,2 %) im Vergleich zur jeweiligen seronegativen Patientengruppe (Männer 36,8 %, Frauen 21,5 %). Bei der männlichen Subgruppe zeigte die COX-Regression jedoch eine signifikante negative Beziehung zwischen Seropositivität und CVD (HR 0,23;  $p=0,039$ ). Seropositive Männer zeigten ein niedrigeres Risiko an einer CVD zu erkranken. Bei nicht signifikanten Chi-Quadrat und Kaplan-Meier Log Rank und einer niedrigen Zahl von seronegativen Männern (19 Patienten) ist eine statistisch signifikante Beziehung in hohem Maße fraglich. Die serologischen Parameter Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper zeigten bei den Subgruppen der Frauen und Männer keinen signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung einer CVD. Ähnlich wie in der gesamten Studienpopulation haben in den Subgruppen der Geschlechter positive antinukleäre Antikörper und der mittlere 25(OH)Vitamin D Wert im Serum keinen Einfluss auf das Auftreten einer CVD. Ein hoher mittlerer CRP Wert im Serum ist in der weiblichen Subgruppe mit einem signifikant erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen im Mann-Whitney-U Test ( $p=0,000$ ) assoziiert. Die männliche Subgruppe zeigt wiederum mit einem  $p$  von 0,053 im Mann-Whitney-U Test einen Trend für ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei einem hohen mittleren CRP, es lässt sich aber keine signifikante Beziehung nachweisen. Die Beziehung zwischen mittlerem CRP und dem Auftreten von CVD verdeutlicht auch in diesen Subgruppen wieder die pathophysiologischen Zusammenhänge der entzündlichen Aktivität einer rheumatoiden Arthritis mit kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Beziehung zwischen erhöhter Inzidenz von CVD und entzündlich-florider RA wird auch in der Gesamtanalyse sowie in der Literatur bestätigt (Avina-Zubieta et al. 2008, Crowson et al. 2013). Eine antiphlogistische Therapie und Basistherapeutika sind indiziert um die entzündliche Aktivität



und so das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Männliche Patienten ohne CVD haben einen Mittelwert des CRP von 19,10 mg/l und damit schon eine höhere entzündliche Aktivität als weibliche Patienten. Der CRP-Mittelwert von Männern mit CVD liegt mit 22,37 mg/l tendenziell aber nicht signifikant höher. Ähnlich verhält es sich mit dem DAS28.

In der weiblichen Subgruppe, wie auch in der gesamten Studienpopulation, ist ein hoher DAS28 ein signifikanter Faktor für das Auftreten einer CVD mit einem  $p$  von 0,001. Die männliche Subgruppe zeigt einen Trend für eine erhöhte Inzidenz von CVD bei höherem DAS28 ähnlich der weiblichen Subgruppe und der gesamten Studienpopulation, aber die Anzahl der Männer reicht nicht aus um einen signifikanten Zusammenhang aufzuzeigen. In der Literatur wird auch eine niedrigere Rate an CVD bei niedriger Krankheitsaktivität beschrieben (Arts et al. 2017).

Als nächstes soll die Therapie mit NSAR und/oder Coxiben diskutiert werden. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation zeigt eine antiphlogistische Therapie mit NSAR bzw. Coxiben in der weiblichen Subgruppe keinen Zusammenhang mit der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen. Im Gegensatz dazu und in Übereinstimmung zur Gesamtpopulation zeigt sich in der männlichen Subgruppe ein signifikanter Zusammenhang der Therapie mit NSAR und/oder Coxiben mit der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung ( $p=0,000$ ). Auch in der Analyse der Subgruppen muss beachtet werden, dass eine Therapie mit NSAR und/oder Coxiben bei kardial vorbelasteten Patienten nur eingeschränkt verordnet wird oder sogar kontraindiziert ist, da vor allem bei Coxiben substanzspezifische Wechselwirkungen mit der Intima von Gefäßen zu einer Steigerung des CVR führen können (Walter et al. 2004, Martin Arias et al. 2018). Da männliche Patienten mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen als die weiblichen Patienten (Korrelationskoeffizient 0,131;  $p=0,007$ ) ist auch anzunehmen, dass bei den männlichen Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko häufiger auf eine Therapie mit NSAR und/oder Coxiben verzichtet wurde. Eine signifikante Beziehung der Therapie mit NSAR und/oder Coxiben zur verminderten Rate an CVD in der männlichen Subgruppe ist also Resultat eines aktiven ärztlichen Handelns.

Die Therapie mit Glukokortikoiden zeigt bei Frauen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung. Der Anteil der Frauen mit Glukokortikoidtherapie und ohne kardiovaskuläres Ereignis ist im Vergleich zu Männern und der gesamten Studienpopulation höher. Frauen zeigen neben ihrer rheumatoiden Grunderkrankung weniger klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Korrelationskoeffizient

0,131;  $p=0,007$ ) als männliche Patienten. Es ist anzunehmen, dass sich eine Therapie mit Glukokortikoiden bei Frauen nicht so ungünstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirkt als bei männlichen Patienten. Durch eine geringere Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren in der weiblichen Subgruppe ist der additive Effekt der Auswirkung von Glukokortikoiden und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen geringer ausgeprägt. Bei Männern zeigt eine Therapie mit Glukokortikoiden einen signifikanten Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen im linearen Chi-Quadrat, jedoch nicht im Log-Rank-Test. Diese Daten entstammen aber einer Population von 86 männlichen Patienten, wovon nur 15 Patienten ohne Glukokortikoide therapiert worden. Nur ein Patient ohne Glukokortikoidtherapie zeigte im Verlauf eine CVD. Es ist von einer relevanten statistischen Unsicherheit auszugehen.

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren waren bei männlichen Patienten deutlich häufiger zu finden als bei weiblichen Patienten. Frauen zeigen wieder einen signifikanten Zusammenhang von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Entstehen einer CVD in der Einzelanalyse und in der COX-Regression (HR 1,35;  $p=0,018$ ), die der gesamten Analyse ähnelt. Die klassischen Risikofaktoren bei der Subgruppe der männlichen Patienten zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Diagnose einer CVD. Jedoch wiesen nur acht der 86 männlichen Patienten keine klassischen Risikofaktoren auf. Zwei dieser acht Patienten litten an einer kardiovaskulären Erkrankung. Die COX-Regression zeigte eine signifikante Beziehung der kumulativen klassischen Risikofaktoren zur CVD (HR 2,15;  $p=0,004$ ). Auffällig ist ein über zweifach höheres Risiko für jeden weiteren klassischen Risikofaktor in der Anamnese an einer CVD zu erkranken. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, die vor allem die männliche Subgruppe prägen, sind ein entscheidender Faktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (Dahlof et al. 2002, Gerstein und Capes 2002, Mills et al. 2014, Rapsomaniki et al. 2014, Szuszkiewicz-Garcia und Davidson 2014). Die Therapie der klassischen Risikofaktoren mit ACE-Inhibitoren/AT1 Blockern und Statinen zeigt in beiden Subgruppen wie in der Gesamtanalyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Entstehen einer CVD. Es ist auch hier mit einer direkten Korrelation zu den Risikofaktoren Dyslipoproteinämie und Hypertonie und einer aktiven ärztliche Intervention auszugehen.

Zusammenfassend ist bei der Subgruppenanalyse der Geschlechter zu sagen, dass sich die Ergebnisse der weiblichen Subgruppe stark an denen der gesamten Studienpopulation anlehnen. Durch eine geringere Anzahl an klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei weiblichen Patienten scheint eine Therapie mit Glukokortikoiden risikoärmer zu sein als bei männlichen Patienten. Die Ergebnisse der Männer zeigen insgesamt aufgrund der geringeren Studienpopulation und der deutlich höheren Rate an kardiovaskulären Risikofaktoren weniger Impact. Für eine genauere Analyse der männlichen Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis empfiehlt es sich eine Studie mit einer größeren Patientenzahl durchzuführen.

### **6.2.2 Subgruppenanalyse in Abhängigkeit einer Glukokortikoidtherapie**

Die Ergebnisse der Subgruppen mit und ohne Glukokortikoidtherapie sollen im Folgenden aufgrund der hohen Relevanz und separater therapeutischer Evaluation getrennt diskutiert werden. Zunächst soll die Subgruppe der Patienten ohne Glukokortikoidtherapie betrachtet werden.

In der Analyse der 81 Patienten ohne Glukokortikoidtherapie zeigen nur die Variablen Alter bei Erstdiagnose, mittlerer 25(OH)Vitamin D - Spiegel im Serum und mittleres CRP im Serum eine statistisch signifikante Beziehung zum Entstehen einer CVD. In dieser Patientenpopulation ist davon auszugehen, dass die entzündliche Aktivität der rheumatoiden Arthritis deutlich unter dem Niveau der Gesamtpopulation liegt, da bei diesen Patienten eine Therapie ohne Glukokortikoide präferiert wurde. Dafür sprechen die mittleren Werte des CRP der Patienten mit und ohne CVD dieser Studiengruppe (ohne CVD: 8,39 mg/l, mit CVD: 14,09 mg/l) im Vergleich zur Gesamtpopulation (ohne CVD: 15,98 mg/l, mit CVD: 20,94 mg/l). Eine signifikante Beziehung des mittleren CRP-Wertes zur Diagnose einer CVD zeigt deutlich, dass sich eine höhere entzündliche Aktivität ohne Therapiekonsequenz als erhöhtes kardiovaskuläres Risiko widerspiegelt (Avina-Zubieta et al. 2008, Crowson et al. 2013). Es zeigt sich ein scheinbar signifikanter Zusammenhang des mittleren 25(OH)Vitamin D im Serum mit einer kardiovaskulären Erkrankung. Patienten mit CVD haben ein mittleres 25(OH)Vitamin D von 68,75 ng/ml, Patienten ohne CVD von 42,67 ng/ml. Das mittlere 25(OH)Vitamin D im Serum selbst unterliegt einer saisonalen Schwankung von durchschnittlich 10 bis 15 ng/ml (Vuistiner et al. 2015). Diese saisonale Schwankung wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Zudem wurden die Werte des 25(OH)Vitamin D im Serum unabhängig vom Verlauf und Stadium der Erkrankung und unabhängig von einer

möglichen Vitamin D - Substitution in der Studie aufgenommen. Die Werte des 25(OH)Vitamin D stellen in dieser Studie daher Momentaufnahmen eines stetig schwankenden 25(OH)Vitamin D – Spiegels dar und eine statistisch signifikante Beziehung zu kardiovaskulären Erkrankungen ist in hohem Maße fraglich. Studien, welche sich speziell mit diesem Thema beschäftigen zeigen, dass ein ausgeglichener 25(OH)Vitamin D – Spiegel einen angioprotektiven Effekt hat (Cecchetti et al. 2016, Herly et al. 2017, Khoja et al. 2017, Lo Gullo et al. 2018). In der COX-Regression dieser Subgruppe blieb der Faktor Alter bei Erstdiagnose ohne eine signifikante Beziehung zum Entstehen einer CVD (HR 1,23;  $p=0,043$ ). Das Ergebnis ist im Vergleich zur gesamten Studienpopulation und bei der geringen Patientenzahl dieser Subgruppe erwartungsgemäß.

In der Subgruppe der 339 Patienten mit Glukokortikoidtherapie zeigte sich im Zusammenhang mit einer CVD eine signifikante Beziehung der Faktoren Geschlecht, Therapie mit NSAR oder Coxiben, CVR, Alter bei Erstdiagnose, mittlerem CRP und mittlerem DAS28. Im Vergleich zur gesamten Studienpopulation zeigen sich die Variablen Geschlecht, Therapie mit NSAR oder Coxiben, CVR und Alter bei Erstdiagnose kongruent.

Das männliche Geschlecht zeigt auch in der Subgruppe der Patienten mit Glukokortikoidtherapie eine Beziehung zu einer gesteigerten Rate an CVD. Das Ergebnis findet sich auch in der Gesamtanalyse sowie zahlreich in der Literatur wieder (Classen/Diehl/Kochsiek 2004, Herold 2016, Norbert Suttorp 2016). Die COX-Regression der Patienten mit Glukokortikoidtherapie zeigt die signifikante Beziehung der krankheitsunabhängigen Faktoren Krankheitsjahre (HR 0,86;  $p=0,000$ ) und Alter bei Erkrankungsbeginn (HR 1,05;  $p=0,000$ ) ähnlich der Gesamtanalyse. Die Ursache dieser Korrelation ist im Patientenalter zu finden. Ältere Patienten entwickeln durch degenerative Prozesse schneller eine CVD als jüngere Patienten (Tuomilehto 2004). Es zeigt sich erneut am signifikanten Zusammenhang zwischen mittlerem CRP und dem Auftreten von CVD, dass eine höhere entzündliche Aktivität das Entstehen einer CVD triggert (Avina-Zubieta et al. 2008, Crowson et al. 2013). Der DAS28 als Korrelat der Schwere der Erkrankung und Belastung des Patienten durch die RA spiegelt auch hier signifikant den Einfluss dieser rheumatischen Erkrankung auf das kardiovaskuläre System wider (Arts et al. 2017). Eine Therapie mit NSAR und/oder Coxiben zeigt eine Beziehung zu einer verminderten Rate an CVD. Wie in der gesamten Studienpopulation ist dies Ausdruck einer aktiven ärztlichen Intervention bei kardial vorbelasteten Patienten um Wechselwirkungen zu vermeiden, die zu

einem erhöhten CVR führen (Walter et al. 2004, Martin Arias et al. 2018). Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen in dieser Subgruppe auch eine signifikante Beziehung zu höheren Raten an CVD. Nicht nur in der Einzelanalyse, auch in der COX-Regression dieser Subgruppe zeigen die kumulativen Risikofaktoren eine hazard ratio von 1,49 ( $p=0,000$ ). Interessant ist, dass Patienten mit Glukokortikoidtherapie auch häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (Korrelationskoeffizient 0,14;  $p=0,004$ ). Dies kann auf eine Akzeleration von traditionellen Risikofaktoren durch eine Glukokortikoidtherapie hinweisen. Eine genaue Aussage kann aber nicht getroffen werden, da in dieser Studie nicht untersucht wurde, ob die Diagnose einer Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder eines Diabetes mellitus Typ II bereits vor Beginn der Glukokortikoidtherapie bestand oder sich diese klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren erst nach der Einleitung der Glukokortikoidtherapie manifestierten.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass eine Glukokortikoidtherapie durch die Höhe der täglichen Dosis in Kombination mit der Langzeitanwendung bei der Therapie der RA durch Destabilisierung arteriosklerotischer Plaques und intimale Ablagerungen zu einer vermehrten Rate an akuten Myokardinfarkten führen kann (Avina-Zubieta et al. 2013). Auch wird ab einer täglichen Dosis 8 mg eine erhöhte Gesamtmortalität beschrieben (del Rincon et al. 2014). Der Einsatz von Glukokortikoiden sollte daher mit Bedacht erfolgen. Eine Therapie mit Glukokortikoiden dient der Reduktion einer entzündlichen Aktivität und sollte mit der niedrigsten effektiven Dosis durchgeführt werden. Eine Studie von Strehl et al. 2016 beschreibt als Expertenmeinung der EULAR das Risiko-Nutzen-Verhältnis verschiedener Glukokortikoiddosen in der Langzeittherapie. Die Studie bewertet eine tägliche Glukokortikoiddosis von bis zu 5 mg bei meisten Patienten mit einem relativ niedrigen Risiko. Bei einer Dosis von 5 mg/d bis 10 mg/d wird das Risiko-Nutzen-Verhältnis durch individuelle Risikofaktoren bestimmt. Ab einer Dosis von über 10 mg/d überwiegt das Risiko den Nutzen. Individuelle Risikofaktoren wurden im Bezug auf Infektionen, Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen herausgearbeitet. Als individuelle Risikofaktoren einer Langzeit-Glukokortikoidtherapie auf das kardiovaskuläre Risiko werden ein höheres Alter, männliches Geschlecht, extraartikuläre Manifestationen der RA, Seropositivität (ACPA und/oder RF positiv) und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ II und Adipositas beschrieben. Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko reduzieren sind eine ausgewogene, salzarme Kost, regelmäßige körperliche Aktivität und Gewichtsnormalisierung. Je nach Anzahl und Ausprägung der Risikofaktoren sollte eine individuelle Risikobewertung erfolgen und die

Glukokortikoiddosis dem Risiko-Nutzen-Verhältnis angepasst werden (Strehl et al. 2016). Die aktuelle S2e Leitlinie zur Therapie der RA empfiehlt zudem eine Glukokortikoidtherapie nicht länger als 3 bis 6 Monate fortzuführen (Fiehn et al. 2018).

In Zusammenfassung der Ergebnisse und im Vergleich mit der Gesamtpopulation spiegelt sich der große Einfluss der krankheitsunabhängigen Faktoren und der erhöhten entzündlichen Aktivität wider. In der Subgruppe der Patienten ohne Glukokortikoidtherapie hat neben dem Patientenalter eine hohe entzündliche Aktivität Einfluss auf das Entstehen einer CVD. In der Subgruppe der Patienten mit Glukokortikoidtherapie zusätzlich noch das Geschlecht, die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und ein erhöhter DAS28. Deutlich ist auch in diesen Subgruppen die Nähe zur gesamten Studienpopulation zu sehen.

### **6.3 Fehlerbetrachtung**

Zu den ausgewerteten Daten ist hinzuzufügen, dass bei retrospektiven Studien wie dieser vorgegebene Daten verwendet werden mussten und Datensätze einiger Patienten sich als unvollständig darstellten. Diese Unvollständigkeit mancher Datensätze betrifft vor allem die Faktoren ANA, ACPA, 25(OH)Vitamin D und DAS28. Zurückzuführen ist dies einerseits auf die Indikationsstellung des zu untersuchenden Faktors bei Besuch der Patienten in der Fachambulanz. Andererseits ist zu beachten, dass diese Studie Krankheitsverläufe beurteilt die bis zu 63 Jahre zurückliegen und somit manche Faktoren nicht zu bestimmen waren bzw. zu dem Zeitpunkt nicht in der Routine etabliert waren. Des Weiteren können Übertragungsfehler die Statistik beeinflussen. Bei der genauen Betrachtung des kardiovaskulären Risikos mithilfe von Subgruppen und die damit verbundene geringere Zahl von Patienten ist zu beachten, dass in bestimmten Untergruppen wie männliche Patienten und Patienten ohne Glukokortikoidtherapie eine Tendenz erkennbar ist, jedoch eine größere Kohorte notwendig wäre um eine deutliche statistische Signifikanz nachzuweisen.

## 7 Schlussfolgerung

In Zusammenschau und Analyse aller Daten ist zu schlussfolgern, dass zur Therapie der RA neben der erhöhten entzündlichen Aktivität verstärkt auf krankheitsunabhängige Faktoren wie die klassischen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipoproteinämie, Übergewicht und Nikotinabusus zu achten ist, da diese ein gesteigertes Risiko für CVD darstellen. Besonders bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und bestehenden klassischen Risikofaktoren ist auf eine leitliniengerechte Einstellung des arteriellen Blutdruckes zu achten (Blutdruck unter 130/90 mmHg). Erste Zeichen einer gestörten Glukosetoleranz oder Dyslipoproteinämie sind einer entsprechenden Therapie zuzuführen (HbA1C unter 6,5 % und LDL unter 100 mg/dl, bei kardialen Vorerkrankungen unter 70 mg/dl). Auch eine Schulung bei beginnendem Diabetes mellitus ist zum Krankheitsverständnis und eigenen Risikoevaluation empfehlenswert. Ebenso ist auf Normalgewicht und auf absolute Nikotinkarenz zu achten, um das CVR zu verringern. Patienten sind daher auch mehrmals auf die Risiken des Nikotinabusus hinzuweisen und bei Adipositas zu einer Gewichtsreduktion zu ermutigen. Hier empfiehlt sich auch eine diätische Beratung. Sind die klassischen Risikofaktoren bei einem Patienten unbekannt, sollte dies bei Erstdiagnose unbedingt abgeklärt werden und in regelmäßigen Abständen im Verlauf reevaluiert werden. Patienten mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sollten außerdem trotz erhöhter Therapiekosten schneller einer Therapie mit Biologicals und Glukokortikoiden, auch als Kombinationstherapie mit klassischen Basistherapeutika zugeführt werden, um die entzündliche Aktivität und damit einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor zu verringern.

Bei einer Therapie mit Glukokortikoiden empfiehlt sich eine leitliniengerechte niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie unter 5 mg/d, nach individuellem Risiko des Patienten und therapeutischem Nutzen auch bis zu 10 mg/d für nicht mehr als 3 bis 6 Monate. Patienten mit einem CRP über 15 mg/l trotz Glukokortikoidtherapie (mittlere Dosis über 5 mg pro Tag) stellen auch ohne klassische Risikofaktoren eine Hochrisikogruppe dar. Diese Patienten bedürfen einer intensivierten Basistherapie, einschließlich einer frühen Eskalation auf Biologicals um die erhöhte entzündliche Aktivität zu minimieren und damit das zweifach erhöhte Risiko auf die Inzidenz einer CVD zu reduzieren. Des Weiteren sollte bei frühem Beginn und den damit zu erwarteten langen Krankheitsjahren der rheumatoiden Arthritis, vor allem bei erhöhter entzündlicher Aktivität zeitnah auf eine Therapie mit Biologicals

zurückgegriffen werden, um dem Risiko einer CVD zügig entgegen zu wirken. Dennoch empfiehlt es sich bei Patienten ohne ein bestehendes kardiovaskuläres Risiko und ohne erhöhte entzündliche Aktivität bei niedrigdosierter Glukokortikoidtherapie die leitliniengerechte Therapie zur Remission einer rheumatoiden Arthritis zu befolgen. Bei besonders risikoreichen Patientengruppen wie männlichem Geschlecht, hoch-seropositiver Erkrankung, radiologisch erosiver RA, Patienten mit hohem Glukokortikoidbedarf und Kombinationen dieser ist darauf zu achten, dass zügig eine Remission der Erkrankung erreicht wird. Ebenso empfiehlt sich auch hier eine frühzeitige Eskalation der Therapie auf Biologicals wie TNF $\alpha$ -Blocker. Natürlich sind zusätzlich die Kosten dieser Therapie zu berücksichtigen und individuell mit dem Therapienutzen und den Therapierisiken abzuwägen. Der DAS28, als wichtiger Verlaufssparameter, sollte in regelmäßigen Abständen erhoben werden. Eine niedrige Krankheitsaktivität und ein niedriger DAS28 sind Ziel der Therapie als präventiver Effekt gegen kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei hohen DAS28 Werten sollte die Therapie leitliniengerecht intensiviert werden.

Es ist zu beachten, dass es sich bei der Studienpopulation um Patienten einer universitätsklinischen Versorgung handelt. Die Ergebnisse dieser Studie sind somit vorrangig auf Patienten eines schwierigen Krankheitsverlaufes und klinischer Anbindung anzuwenden. Es empfiehlt sich eine ähnliche Studie an Patienten einer kassenärztlichen rheumatologischen Praxis durchzuführen um valide Daten für diese Patientengruppe zu erhalten.



## 8 Literatur-/Quellenverzeichnis

- Abeles AM, Pillinger MH. 2006. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 64 (1-2):20-24.
- Aida Y, Maeno M, Suzuki N, Shiratsuchi H, Motohashi M, Matsumura H. 2005. The effect of IL-1beta on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in human chondrocytes. *Life Sci*, 77 (25):3210-3221.
- Ajeganova S, Andersson ML, Frostegard J, Hafstrom I. 2013. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol*, 40 (12):1958-1966.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Menard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 62 (9):2569-2581.
- Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. 2015. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*, 241 (1):211-218.
- Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel P, Popa CD. 2017. Low disease activity (DAS28 $\leq$ 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*.
- Aumüller G. 2007. *Duale Reihe Anatomie*.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. 2012. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 71 (9):1524-1529.
- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. 2008. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*, 59 (12):1690-1697.
- Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, Choi HK, Rahman MM, Sylvestre MP, Esdaile JM, Lacaille D. 2011. Risk of cerebrovascular disease associated with the use of glucocorticoids in patients with incident rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*, 70 (6):990-995.
- Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, Choi HK, Sayre EC, Rahman MM, Sylvestre MP, Wynant W, Esdaile JM, Lacaille D. 2013. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*, 52 (1):68-75.
- Avouac J, Allanore Y. 2008. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 9 (7):1121-1128.
- Bodolay E, Koch AE, Kim J, Szegedi G, Szekanecz Z. 2002. Angiogenesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases. *J Cell Mol Med*, 6 (3):357-376.
- Borden P, Solymar D, Sucharczuk A, Lindman B, Cannon P, Heller RA. 1996. Cytokine control of interstitial collagenase and collagenase-3 gene expression in human chondrocytes. *J Biol Chem*, 271 (38):23577-23581.
- Braun J, Kruger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ. 2017. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int*, 114 (12):197-203.

- Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. 2016. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol*, 12 (12):731-742.
- Cecchetti S, Tatar Z, Galan P, Pereira B, Lambert C, Mouterde G, Sutton A, Soubrier M, Dougados M. 2016. Prevalence of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis and association with disease activity and cardiovascular risk factors: data from the COMEDRA study. *Clin Exp Rheumatol*, 34 (6):984-990.
- Chatterjee S, Sarkate P, Ghosh S, Biswas M, Ghosh A. 2013. Early, structured disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy reduces cardiovascular risk in rheumatoid arthritis--a single centre study using non-biologic drugs. *J Assoc Physicians India*, 61 (8):531-534.
- Classen/Diehl/Kochsiek. 2004. *Innere Medizin*.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. 2007. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 66 (1):34-45.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, group Sp. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24 (11):987-1003.
- Crilly A, McInnes IB, Capell HA, Madhok R. 1994. The effect of azathioprine on serum levels of interleukin 6 and soluble interleukin 2 receptor. *Scand J Rheumatol*, 23 (2):87-91.
- Crowson CS, Liao KP, Davis JM, 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, Hlatky MA, Gabriel SE. 2013. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J*, 166 (4):622-628 e621.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Group LS. 2002. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359 (9311):995-1003.
- del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. 2014. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 66 (2):264-272.
- Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, Karyekar CS, Wong DA, Huizinga TW. 2015. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*, 74 (1):19-26.
- Erdmann E. 2011. *Klinische Kardiologie Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*.
- Eugenia Schroeder M, Russo S, Costa C, Hori J, Tiscornia I, Bollati-Fogolin M, Zamboni DS, Ferreira G, Cairolì E, Hill M. 2017. Pro-inflammatory Ca(++)-activated K(+) channels are inhibited by hydroxychloroquine. *Sci Rep*, 7 (1):1892.
- Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 2001. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285 (19):2486-2497.
- Eyre D. 2002. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res*, 4 (1):30-35.
- Fassbender HG. 2002. *Pathology and Pathobiology of Rheumatic Diseases*. Springer.

- Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, Becciolini A, Penatti AE, Marchesoni A, Meroni PL. 2016. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 68 (4):432-439.
- Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, Alten R, Behrens F, Baerwald C, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Detert J, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Kuipers J, Lorenz HM, Muller-Ladner U, Nothacker M, Nusslein H, Rubbert-Roth A, Schneider M, Schulze-Koops H, Seitz S, Sitter H, Specker C, Tony HP, Wassenberg S, Wollenhaupt J, Kruger K. 2018. [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol*, 77 (Suppl 2):35-53.
- Fleischmann R, Wollenhaupt J, Takiya L, Maniccia A, Kwok K, Wang L, van Vollenhoven RF. 2017. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open*, 3 (2):e000491.
- Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, Kirschbaum BJ. 1999. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*, 93 (3):198-208.
- Gale CR, Cooper C, Sayer AA. 2014. Framingham cardiovascular disease risk scores and incident frailty: the English longitudinal study of ageing. *Age (Dordr)*, 36 (4):9692.
- Garside B. 2014. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis
- Gerstein HC, Capes SE. 2002. Dysglycemia: a key cardiovascular risk factor. *Semin Vasc Med*, 2 (2):165-174.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. 2004. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 364 (9430):263-269.
- Guilherme L, Kalil J. 2010. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease. *J Clin Immunol*, 30 (1):17-23.
- Hagg S, Fall T, Ploner A, Magi R, Fischer K, Draisma HH, Kals M, de Vries PS, Dehghan A, Willems SM, Sarin AP, Kristiansson K, Nuotio ML, Havulinna AS, de Bruijn RF, Ikram MA, Kuningas M, Stricker BH, Franco OH, Benyamin B, Gieger C, Hall AS, Huikari V, Jula A, Jarvelin MR, Kaakinen M, Kaprio J, Kobl M, Mangino M, Nelson CP, Palotie A, Samani NJ, Spector TD, Strachan DP, Tobin MD, Whitfield JB, Uitterlinden AG, Salomaa V, Syvanen AC, Kuulasmaa K, Magnusson PK, Esko T, Hofman A, de Geus EJ, Lind L, Giedraitis V, Perola M, Evans A, Ferrieres J, Virtamo J, Kee F, Tregouet DA, Arveiler D, Amouyel P, Gianfagna F, Brambilla P, Ripatti S, van Duijn CM, Metspalu A, Prokopenko I, McCarthy MI, Pedersen NL, Ingelsson E, European Network for G, Genomic Epidemiology C. 2015. Adiposity as a cause of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*, 44 (2):578-586.
- Han HY, Kim H, Jeong SH, Lim DS, Ryu MH. 2014. Sulfasalazine induces autophagic cell death in oral cancer cells via Akt and ERK pathways. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (16):6939-6944.
- Herly M, Stengaard-Pedersen K, Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ostergaard M, Christensen R, Logstrup BB, Vestergaard P, Podenphant J, Junker P, Ellingsen T. 2017. Association between baseline vitamin D metabolite levels and long-term cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis from the CIMESTRA trial: protocol for a cohort study with patient-record evaluated outcomes. *BMJ Open*, 7 (4):e014816.
- Herold G. 2016. Innere Medizin.

- Khoja SO, Miedany YE, Iyer AP, Bahlas SM, Balamash KS, Elshal MF. 2017. Association of Paraoxonase 1 Polymorphism and Serum 25-Hydroxyvitamin D with the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Lab*, 63 (11):1841-1849.
- Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. 2010. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*, 12 (5):217.
- Lefèvre S. 2010. Migrationspotential synovialer Fibroblasten bei der rheumatoiden Arthritis
- Lo Gullo A, Rodriguez-Carrio J, Aragona CO, Dattilo G, Zito C, Suarez A, Loddo S, Atteritano M, Saitta A, Mandraffino G. 2018. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: Association with vitamin D and inflammation. *Atherosclerosis*, 271:214-222.
- Lopez-Longo FJ, Oliver-Minarro D, de la Torre I, Gonzalez-Diaz de Rabago E, Sanchez-Ramon S, Rodriguez-Mahou M, Paravisini A, Monteagudo I, Gonzalez CM, Garcia-Castro M, Casas MD, Carreno L. 2009. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 61 (4):419-424.
- M. Schneider ML, H.-H. Abholz, M. Blumenroth, C. Flügge, M. Gerken, H. Jäniche, R. Kunz, K. Krüger, W. Mau, C. Specker, M. Zellner 2011. Interdisziplinäre S3 Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
- Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, Walitt BT, Chang YF, Holers VM, Robinson WH, Tracy RP, Hlatky MA, Eaton CB, Liu S, Freiberg MS, Talabi MB, Schelbert EB, Moreland LW. 2015. Rheumatoid Arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheumatol*, 67 (9):2311-2322.
- MacMullan PA, Madigan AM, Paul N, Peace AJ, Alagha A, Nolan KB, McCarthy GM, Kenny D. 2016. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*, 35 (2):447-455.
- Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. 2018. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*.
- Matsumoto S, Muller-Ladner U, Gay RE, Nishioka K, Gay S. 1996. Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts. *J Rheumatol*, 23 (8):1345-1352.
- Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. 2014. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*, 129 (1):28-41.
- Mor A, Abramson SB, Pillinger MH. 2005. The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*, 115 (2):118-128.
- Muller-Ladner U, Gay S. 2002. MMPs and rheumatoid synovial fibroblasts: Siamese twins in joint destruction? *Ann Rheum Dis*, 61 (11):957-959.
- Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. 2005. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 1 (2):102-110.
- Murdaca G, Spano F, Puppo F. 2013. Use of leflunomide plus TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*, 12 (6):801-804.
- Mutschler E. 2013. Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie.

- Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, Combe B, Burmester GR, Devlin J, Ferraccioli G, Morelli A, Hoekstra M, Majdan M, Sadkiewicz S, Belmonte M, Holmqvist AC, Choy E, Tunc R, Dimic A, Bergman M, Toloza S, Pincus T, Group Q-R. 2008. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*, 10 (2):R30.
- Neumann E, Judex M, Kullmann F, Grifka J, Robbins PD, Pap T, Gay RE, Evans CH, Gay S, Scholmerich J, Muller-Ladner U. 2002. Inhibition of cartilage destruction by double gene transfer of IL-1Ra and IL-10 involves the activin pathway. *Gene Ther*, 9 (22):1508-1519.
- Norbert Suttrop MM, Britta Siegmund, Manfred Dietel 2016. *Harrisons Innere Medizin*.
- Pap T, Shigeyama Y, Kuchen S, Fernihough JK, Simmen B, Gay RE, Billingham M, Gay S. 2000. Differential expression pattern of membrane-type matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 43 (6):1226-1232.
- Pope JE. 2016. Rheumatoid arthritis: TNF inhibitors and cardiovascular risk management in RA. *Nat Rev Rheumatol*, 12 (6):317-318.
- Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. 2015. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem*, 22 (16):1903-1910.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. 2014. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*, 383 (9932):1899-1911.
- Ritchlin C. 2000. Fibroblast biology. Effector signals released by the synovial fibroblast in arthritis. *Arthritis Res*, 2 (5):356-360.
- Rudigier J. 2015. *Kurzgefasste Handchirurgie Klinik und Praxis*.
- Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J, Bili A. 2016. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Am Heart Assoc*, 5 (1).
- Smedegard G, Bjork J. 1995. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 34 Suppl 2:7-15.
- Smith MD, Barg E, Weedon H, Papangelis V, Smeets T, Tak PP, Kraan M, Coleman M, Ahern MJ. 2003. Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints. *Ann Rheum Dis*, 62 (4):303-307.
- Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, Canning C, Schneeweiss S. 2006. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 65 (12):1608-1612.
- Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR, Herrinton LJ, Graham DJ, Kowal MK, Kuriya B, Liu L, Griffin MR, Lewis JD, Rassen JA. 2013. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF-alpha blockade with nonbiologic DMARDs. *Am J Med*, 126 (8):730 e739-730 e717.
- Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, Dasgupta B, Dixon WG, Geenen R, Huizinga TW, Kent A, de Thurah AL, Listing J, Mariette X, Ray DW, Scherer HU, Seror R, Spies CM, Tarp S, Wiek D, Winthrop KL, Buttgerit F. 2016. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*, 75 (6):952-957.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. 2000. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD000957.
- Swierkot J, Madej M. 2011. [The meaning of biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis with the focus on clinical remission. Part II. Tocilizumab, Abatacept,

- Rituximab--drugs characterised by a different mechanism of action than TNF-alpha inhibitors]. *Pol Merkur Lekarski*, 30 (178):289-294.
- Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. 2014. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 43 (1):25-40.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, Yakushin S, Ishii T, Emoto K, Beattie S, Arora V, Gaich C, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y. 2017. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 376 (7):652-662.
- Toussirot E. 2015. Effects of TNFalpha inhibitors on adiposity and other cardiovascular risk factors: implications for the cardiovascular prognosis in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*, 14 (4):525-532.
- Tuomilehto J. 2004. Impact of age on cardiovascular risk: implications for cardiovascular disease management. *Atheroscler Suppl*, 5 (2):9-17.
- van den Oever IA, van Sijl AM, Nurmohamed MT. 2013. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 5 (4):166-181.
- Vuistiner P, Rousson V, Henry H, Lescuyer P, Boulat O, Gaspoz JM, Mooser V, Vollenweider P, Waeber G, Cornuz J, Paccaud F, Bochud M, Guessous I. 2015. A Population-Based Model to Consider the Effect of Seasonal Variation on Serum 25(OH)D and Vitamin D Status. *Biomed Res Int*, 2015:168189.
- Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. 2004. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis*, 177 (2):235-243.
- Wollenhaupt. 2009. S1-Leitlinie: Medikamentöse Therapie der rheumatoiden Arthritis.
- Wong M, Carter DR. 2003. Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective. *Bone*, 33 (1):1-13.
- Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, Safford MM, Kent ST, Osterman MT, Lewis JD, Saag K, Singh JA, Curtis JR. 2016. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 75 (10):1813-1818.

## 9 Anhang

**Tab. 39: Untersuchte Faktoren**

<b>Faktor</b>	<b>Beschreibung</b>
Sex	Geschlecht
Birth	Geburtsdatum
LV	Tag des letzten Termins im UKJ
AgeLV	Alter des Patienten beim letzten Termin im UKJ
BMI	Body-Maß-Index
DY	Krankheitsjahre des Patienten, berechnet aus dem Tag des letzten Termins im UKJ subtrahiert mit dem Jahr der Erstdiagnose
AgeED	Alter des Patienten bei Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis
ED	Jahr der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis
Seropos	Rheumafaktor und/oder ACPA im Serum
RF	Rheumafaktor im Serum
CCP	Anti-cyclisches citrulliniertes Peptid Antikörper im Serum
ANA	Antinukleärer Antikörper im Serum
Erosiv	Erosive Veränderungen im Röntgenbild
MTX	Therapie mit Methotrexat
MTXtime	Dauer der Therapie mit Methotrexat in Monaten
MTXdose	Mittlere Dosis des Methotrexat in Milligramm pro Woche
LEF	Therapie mit Leflunomid
LEFtime	Dauer der Therapie mit Leflunomid in Monaten
LEFdose	Mittlere Dosis des Leflunomid in Milligramm pro Tag
SSZ	Therapie mit Sulfasalazin
SSZtime	Dauer der Therapie mit Sulfasalazin in Monaten
SSZdose	Mittlere Dosis des Sulfasalazin in Milligramm pro Tag
AZA	Therapie mit Azathioprin
AZAtime	Dauer der Therapie mit Azathioprin in Monaten

<b>Faktor</b>	<b>Beschreibung</b>
AZAdose	Mittlere Dosis des Azathioprin in Milligramm pro Tag
HCQ	Therapie mit Hydroxychloroquin
HCQtime	Dauer der Therapie mit Hydroxychloroquin in Monaten
HCQdose	Mittlere Dosis des Hydroxychloroquin in Milligramm pro Tag
Gold	Therapie mit Gold
Penicillamin	Therapie mit Penicillamin
Biological	Therapie mit Biologicals
TNFB	Therapie mit einem Tumornekrosefaktor-Alpha-Blocker
wTNFB	Medikament aus der Gruppe der Tumornekrosefaktor-Alpha-Blocker, welches zur Therapie verwendet wurde.
TNFBtime	Dauer der Therapie mit Tumornekrosefaktor-Alpha-Blockern in Monaten
Tocil	Therapie mit Tocilizumab
Tociltime	Dauer der Therapie mit Tocilizumab in Monaten
Abata	Therapie mit Abatacept.
Abatotime	Dauer der Therapie mit Abatacept in Monaten
Ritux	Therapie mit Rituximab
Rituxtime	Dauer der Therapie mit Rituximab in Monaten
NSARCOX	Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika und/oder Coxiben
NSAR	Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika
COX	Therapie mit Coxiben
GC	Therapie mit Glukokortikoiden
GCdose	Mittlere Dosis der Glukokortikoide in Milligramm pro Tag
GCtime	Dauer der Therapie mit Glukokortikoiden in Jahren
GCdosecum	Kumulative Dosis der Glukokortikoide in Gramm, berechnet aus der mittleren Dosis der Glukokortikoide und der Dauer der Therapie
GCnow	Aktuelle Therapie mit Glukokortikoiden
GCpast	Frühere Therapie mit Glukokortikoiden
CVR	Vorhandensein eines kardiovaskuläres Risikos



<b>Faktor</b>	<b>Beschreibung</b>
Hypertonie	Erkrankung an Hypertonie
EDHyp	Erstdiagnose der Erkrankung mit Hypertonie
Dyslip	Erkrankung an Dyslipoproteinämie
EDDyslip	Erstdiagnose der Erkrankung mit Dyslipoproteinämie
Diabetes	Erkrankung an Diabetes mellitus Typ II
EDDiabetes	Erstdiagnose der Erkrankung mit Diabetes mellitus Typ II
BMIü30	Adipositas mit einem BMI über 30
Smoke	Nikotinabusus in der Anamnese
Smokenow	Aktueller Nikotinabusus
Smokepast	Früherer Nikotinabusus
PY	Packyears des Patienten
Riskcum	Kumulative Zahl an kardiovaskulären Risikofaktoren, berechnet aus der Anzahl oben genannter klassischer Risikofaktoren.
CVD	Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung
AMI	Akuter Myokardinfarkt in der Anamnese
EDAMI	Erstdiagnose des akuten Myokardinfarktes
KHK	Anderes akutes Koronarsyndrom oder KHK in der Anamnese
EDKHK	Erstdiagnose des akuten Koronarsyndroms oder KHK
CVA	Cerebrovaskuläre Erkrankungen/Ereignisse in der Anamnese
EDCVA	Erstdiagnose des cerebrovaskulären Ereignis
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese
EDpAVK	Erstdiagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
CHF	Herzinsuffizienz in der Anamnese
EDCHF	Erstdiagnose der Herzinsuffizienz
AF	Vorhofflimmern in der Anamnese
EDAF	Erstdiagnose des Vorhofflimmerns
DAS28CVD	Disease Activity Score 28 während der kardiovaskulären Erkrankung/Ereignisse

<b>Faktor</b>	<b>Beschreibung</b>
VitDCVD	25(OH)Vitamin D - Spiegel im Serum während der kardiovaskulären Erkrankung/Ereignisse
BSGCVD	Blutsenkungsgeschwindigkeit im Serum während der kardiovaskulären Erkrankung/Ereignisse
CRPCVD	CRP im Serum während der kardiovaskulären Erkrankung/Ereignisse
TherCVD	Therapie der kardiovaskulären Erkrankung/Ereignisse
ASS	Therapie mit ASS
ASSstart	Beginn der Therapie mit ASS
Statin	Therapie mit Statinen
Statinstart	Beginn der Therapie mit Statinen
ACEi	Therapie mit ACE-Inhibitoren
ACEistart	Beginn der Therapie mit ACE-Inhibitoren
BBlocker	Therapie mit Betablockern
BBlockerstart	Beginn der Therapie mit Betablockern
oBPMeds	Therapie mit anderen Antihypertonika
oBPMedsstart	Beginn der Therapie mit anderen Antihypertonika
OAK	Therapie mit oralen Antikoagulantien
OAKstart	Beginn der Therapie mit oralen Antikoagulantien
VitDED	25(OH)Vitamin D - Spiegel im Serum bei Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis
VitD	mittlerer 25(OH)Vitamin D - Spiegel im Serum im Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis
CRP	mittlerer CRP Spiegel im Serum im Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis
crp_15nom	mittlerer CRP Spiegel im Serum im Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis über 15 mg/l als erhöhte Entzündungsaktivität
DAS28	mittlerer Disease Activity Score im Krankheitsverlauf der rheumatoiden Arthritis
time_to_ami	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose des akuten Myokardinfarktes in Monaten

<b>Faktor</b>	<b>Beschreibung</b>
time_to_khk	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose des akuten Koronarsyndroms in Monaten
time_to_cva	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose des cerebrovaskulären Ereignisses in Monate
time_to_pAVK	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in Monaten
time_to_chf	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose der Herzinsuffizienz in Monaten
time_to_af	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose des Vorhofflimmerns in Monaten
time_to_any	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose einer kardiovaskulären Erkrankung in Monaten
time_to_lfu	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zum Tag des letzten Termins im UKJ in Monaten
time_to_endpoint	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zum primären Endpunkt der Studie
gc_kumdose_endpoint	Kumulative Dosis der Glukokortikoide in Gramm bis zum primären Endpunkt der Studie
time_to_hyp	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose einer Hypertonie in Monaten
time_to_Dyslip	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose einer Dyslipoproteinämie in Monaten
time_to_Diabetes	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ II in Monaten
time_to_cvr	Zeit von der Erstdiagnose der rheumatoiden Arthritis bis zur Erstdiagnose eines kardiovaskulären Risikos in Monaten
CRPü15,Predniü 5	mittlerer CRP Spiegel im Serum im Laufe der Erkrankung mit rheumatoider Arthritis über 15 mg/l und Glukokortikoidtherapie über 5 mg/d im Mittel

## 9.1 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bedanken bei:

- Herrn Prof. Dr. med. Oelzner für die Möglichkeit dieser Studie und Dissertation, sowie seine fachliche Unterstützung und umfangreiche Betreuung,
- Frau Manitz für die Hilfe bei organisatorischen Fragen und die Betreuung über den gesamten Verlauf der Arbeit,
- Herrn Dr. med. Benjamin Seeliger für die die Einweisung in SPSS und die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten,
- meiner Ehefrau Stephanie für den Rückhalt, die mentale Unterstützung und die Hilfe bei fachlichen Problemen.

## 9.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Robert Kischio, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzen Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und der Auswertung der Materialien sowie bei der Erstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Peter Oelzner, Frau Christiane Manitz, Herr Dr. med. Benjamin Seeliger, Frau Dr. med. Stephanie Kischio.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die Gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 6. September 2019

Robert Kischio